

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TRISOMIES D - PARTIELLES

(A propos de 2 cas)

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1974

par

Jean-Jacques RIVES

Membres du Jury

MM. Pr. REGNIER

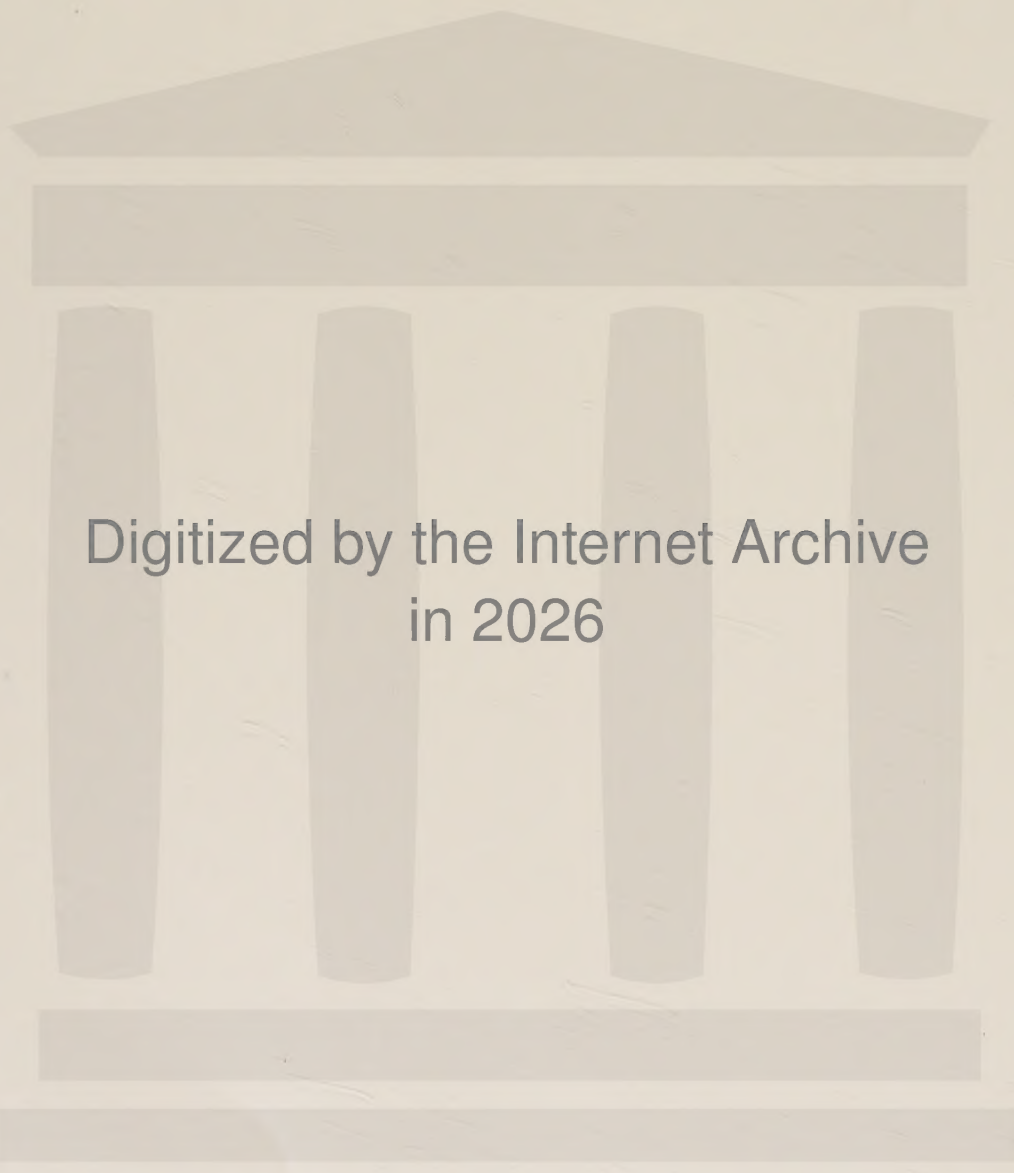
Président

DALOUS
PASQUIE
COLOMBIES

Assesseurs

VALDIGUIE Pierre

Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546624_0007

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TRISOMIES D - PARTIELLES

(*A propos de 2 cas*)

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1974

par

Jean-Jacques RIVES

Membres du Jury	{	MM. Pr. REGNIER	<i>Président</i>
		DALOUS PASQUIE COLOMBIES	{ <i>Assesseurs</i>
		VALDIGUIE Pierre	

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES TRISOMIES D - PARTIELLES (A propos de 3 cas)

THÈSE

pour le Doctorat d'État en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 10/04/73



par

Jean-Jacques RIVET

Président

M. le Docteur

Président

Président
Président
Président

Membre du Jury

Opposant

VALOISIE PAIN

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARY IN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUD	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Neuro-Psychologie	M. PLANEL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. RASCOL	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Médecine Interne	M. MIGUERES	Rangueil
Psychiatrie	M. LE TALLEC	Rangueil
Ophtalmologie	M. GAYRAL	Purpan
	M. BEC	Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan
PROFESSEURS SANS CHAIRE		
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan
MAITRES DE CONFERENCES AGREGES		
Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil

Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie		
Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBARÈDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie		
Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan
AGREGES LIBRES		
Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil
ADMINISTRATION		
Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU	

Liste arrêtée le 8 Avril 1974

A MA GRAND-MERE

A MON PERE

A MA MERE

A MA SOEUR

A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A LA MEMOIRE DU PROFESSEUR PIERRE COULOUMA

Son exemple fut pour nous
une émulation journalière.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE REGNIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MEDICALE DE LA PREMIERE ENFANCE
MEDECIN DES HOPITAUX

Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous fait en acceptant la présidence
de cette thèse.

Nous le prions de bien vouloir agréer
l'expression de nos sentiments reconnaissants
et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur de Clinique Infantile A.
Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remercions pour la grande bienveillance avec laquelle vous avez dispensé votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de notre fidèle attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PASQUIE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et
Orthopédie.
Chirurgien des Hôpitaux.

Nous le remercions de bien vouloir juger ce travail en nous faisant l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Nous le prions de croire à notre gratitude et à notre dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COLOMBIES

Maître de Conférence, Agrégé, Biologiste des Hôpitaux.
Chef de Service au C. R. T. S

Vous nous avez guidés de vos conseils éclairés dans la réalisation de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE VALDIGUIE

Professeur de Biochimie Médicale.
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez prodigué votre enseignement quotidien, élaboré et concis avec patience et bienveillance.

Votre présence à ce jury nous honore.
Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profonde gratitude et de notre plus fidèle attachement.

AU DOCTEUR M. ROLLAND

Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux.

Qui a su nous communiquer son enthousiasme
pour la génétique médicale.

Nous le remercions pour l'aide qu'il nous
a si gentiment prodiguée.

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E
D E S T R I S O M I E S D P A R T I E L L E S

(A propos de deux cas)

S O M M A I R E

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

- 1° Evolution des techniques cytogénétiques.
- 2° Les Trisomies Du Groupe D.

III - NOS DEUX OBSERVATIONS

- 1° Antécédents.
- 2° Dysmorphie.
- 3° Anomalies viscérales.
- 4° Le Retard Pondéro-Staturo-mental.
- 5° Le Retard Psychomoteur.
- 6° Les examens Paracliniques.
- 7° Evolution.

IV - ETUDE CYTOGENETIQUE ET COMMENTAIRES

- 1° Observation I - S Régine
- 2° Observation II - M Emmanuelle

V - COMMENTAIRES CLINIQUES, BIOLOGIQUES et REVUE DE LA LITTÉRATURE.

VI - CONCLUSION

VII - BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

Les Trisomies du groupe D constituent l'une des aberrations chromosomiques les plus graves puisque la survie des enfants qui en sont porteurs est en moyenne de 3 mois.

L'incidence sur la population générale est cependant faible, de l'ordre de 1 pour 14 500 naissances CONEN . Leur fréquence est évidemment très supérieure dans les produits d'avortement spontané.

Les Trisomies D partielles ne constituent donc qu'une très faible partie des syndromes malformatifs d'origine génétique.

Leur intérêt n'en est pas moins grand : il semble bien en effet que le caractère partiel de la trisomie confère à ce syndrome une gravité moindre, compatible alors avec une survie plus longue.

Les techniques cytogénétiques actuelles, en permettant dans la majorité des cas la définition précise du fragment de chromosome surnuméraire, ont transformé l'étude des affections. En effet, le recueil et la comparaison d'un nombre élevé d'observations devrait permettre de progresser dans la connaissance des sites géniques des chromosomes.

Nous avons relevé deux observations de Trisomie D partielle dans les services de Pédiatrie de Centre Hospitalier de TOULOUSE et les avons confrontées aux autres cas retrouvés dans la littérature.

Nous avons noté alors la rareté de ce syndrome et n'avons trouvé aucune observation étudiée sur le plan de la cytogénétique par les récentes techniques de "Bande".

Il s'est avéré très vite que la tableau clinique décrit par la plupart des auteurs possédait la spécificité des Trisomies du groupe D sans en avoir la gravité évolutive ("formes frustes" YUNIS).

Sur le plan de l'étude cytogénétique, la diversité des combinaisons chromosomiques réalisées et l'importance des éléments qui restent encore inconnus, rendent les corrélations Phénotype-Génotype encore aléatoires.

HISTORIQUE

H I S T O R I Q U E

1° Evolution des techniques cytogénétiques.

2° La Trisomie 13.

1° EVOLUTION DES TECHNIQUES CYTOGENETIQUES

C'est seulement en 1956 que TIJO et LEVAN purent fixer définitivement à 46 le nombre des chromosomes qui caractérise l'espèce humaine.

Il fallut cependant attendre 1959, année de la découverte de la Trisomie 21 par LEJEUNE, GAUTHIER et TURPIN pour que s'ouvre l'ère de la pathologie chromosomique.

La cytogénétique humaine qui venait de naître "se révéla immédiatement d'une vitalité intense" (DE GROUCHY). En effet, dès 1960, les trois principales Trisomies étaient décrites :

- la Trisomie 18 par EDWARDS,
- la Trisomie 13 par PATAU [69]

Puis durant une décade s'échelonnèrent les découvertes des monosomies ainsi que des anomalies structurales :

- 1963 DE GROUCHY : Syndrome 18 p -
- 1964 DE GROUCHY : Syndrome 18 q -
- 1963 LEJEUNE : Maladie du cri du chat = Syndrome 5 p -
- 1965 WOLF : Syndrome 4 p -
- 1971 GILGENKRANT et LAURENT : Syndrome Dq- et Dz.

Simultanément les Syndromes par anomalies numériques des gonosomes :

- Syndrome de TURNER,
- Syndrome de KLIMEFELTER,
- Triplo X

purent être précisés et NOWELL et HUNGERFORD mettaient en évidence

- / -

la présence du chromosome Philadelphie (Ph 1) dans la leucémie myéloïde chronique, ouvrant ainsi le chapitre de la cytogénétique carcinologique, permettant à LEJEUNE d'élaborer la théorie chromosomique de la carcinogenèse.

Cependant, les techniques "classiques" d'étude du caryotype se révélèrent bientôt insuffisantes. Elles ne donnent en effet qu'une image très homogène des chromosomes, ce qui permet leur groupement en fonction de la taille et de la position du centromère, mais n'autorise pas la distinction des éléments d'un même groupe. Très tôt, on chercha donc des méthodes susceptibles de marquer spécifiquement chaque chromosome.

ETUDE DES TECHNIQUES UTILISEES EN CYTOGENETIQUE

A/ CULTURE

Les lignées cellulaires utilisées sont en général :

- des fibroblastes du tissu conjonctif
- ou des lymphocytes du sang circulant.

"La culture a pour but d'accumuler les mitoses ; quelle que soit la technique utilisée, deux possibilités existent :

- soit obtenir une "vague" de mitose en contrôlant le milieu nutritif,
- soit bloquer l'anaphase pour accumuler des figures métaphasiques en utilisant l'action mitostatique de la colchicine"

(TURPIN - LEJEUNE) [90]

On réalise ensuite un choc hypotonique qui disperse les chromosomes par éclatement de la membrane cellulaire. Les lames sont ensuite fixées par un mélange d'alcool et d'acide acétique.

B/ COLORATION CLASSIQUE

Celle-ci utilise la méthode classique en cytologie de May-Grumwald-Giemsa. La lame est alors photographiée, ce qui permet l'individualisation et le classement par paires et par groupes.

Dès 1960,

- La Convention de DENVER fixe la première classification.
- K. PATAU propose la constitution de sept groupes :

A - 1 - 2 - 3 -	: Grands médiocentriques.
B - 4 - 5 -	: Grands acrocentriques.
C - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 et X	: Moyens submédiocentriques.
D - 13 - 14 - 15 -	: Petits acrocentriques.
E - 16 - 17 - 18 -	: Petits submédiocentriques.
F - 19 - 20 -	: Petits médiocentriques.
G - 21 - 22 et Y	: Très petits acrocentriques.

C/ AUTORADIOGRAPHIE

La première tentative pour individualiser les chromosomes de chaque groupe est celle de l'autoradiographie isotopique. La technique de culture est identique mais l'on ajoute de la thymidine tritiée au milieu de culture. Le "marquage" des chromosomes est obtenu par l'incorporation de la thymidine tritiée au cours des synthèses nucléiques.

L'autoradiographie permet l'individualisation en particulier de trois paires du groupe D (13 - 14 - 15).

Cependant, cette méthode exige un matériel coûteux, d'un maniement délicat, et ce pour un gain de précision assez faible.

D/ LES "BANDING TECHNIQUES"

De nouvelles techniques ont été décrites à partir de 1970. Elles procèdent toutes de l'idée qui consiste à faire apparaître sur les chromosomes, par divers moyens, des éléments dont le groupement sera caractéristique de la paire étudiée.

Nous verrons successivement que l'on a utilisé :

- la fluorescence.
- l'immunofluorescence.

- la dénaturation thermique.
- la dénaturation alcaline.
- les digestions enzymatiques.

Ces méthodes ont toutes la particularité de faire apparaître sur chaque paire de chromosomes des bandes qui ont donné leur nom aux techniques : "Les Banding techniques", et dont l'alternance est fixe.

Bien que l'on ne sache pas encore à quoi correspondent ces bandes, il est remarquable de constater leur fixité et leur homologie.

1) L a F l u o r e s c e n c e

En 1970, CASPERSON publie une technique qu'il utilise depuis 1967 dans son laboratoire de Stockholm. Il examine sous rayonnement ultra-violet les préparations chromosomiques préalablement colorées par des dérivés de s moutardes à la Quinacrine. On voit ainsi se dessiner une répartition zonale de la fluorescence qui est caractéristique des chromosomes.

Cette technique dont il existe de nombreuses variantes de préparation se heurte à un problème majeur : la nécessité d'une pose photographique de l'ordre de 5 minutes due aux ultra-violets s'oppose à la diminution progressive de la fluorescence dès que la quinacrine est exposée à ce rayonnement.

Les bandes ainsi obtenues sont appelées Bandes Q.

La méthode de CASPERSON dite "fluorescence" devait rapidement faire école. Les techniques modernes sont toutes dérivées de cette idée de repérage par bandes, tout en cherchant à rendre le procédé le plus simple possible.

La fluorescence reste cependant le moyen de choix dans l'étude du chromosome Y. Elle sera donc surtout utilisée dans les anomalies gonosomiques (Frottis buccaux - examen du sperme).

En 1972, DEV et Coll ont mis au point une technique qui procède d'un traitement préalable des préparations par un anticorps anti acides nucléiques (Anti adénosine par exemple), avant d'examiner les lames en fluorescence : c'est l'immuno-fluorescence.

Les bandes obtenues se superposent exactement aux Bandes Q.

2) C o l o r a t i o n d e l ' h é t é r o c h r o m a t i n e

GALL et PARDUE (1970) ont décrit une technique d'hybridation ARN/ADN in situ chez la souris. Elle fut appliquée aux chromosomes humains par ARRIGHI, HSU et YUNIS en 1971. Ils constatèrent que la coloration de l'hétérochromatine montrait particulièrement bien les centromères ainsi que les constriction secondaires du 1, du 9 et du 16.

Ces bandes sont appelées Bandes C.

D'autres techniques de coloration de l'hétérochromatine sont responsables de l'apparition des Bandes G, ceci en modifiant la température (60°) lors de la préparation.

Les bandes G se superposent aux bandes Q de fluorescence.

3) D é n a t u r a t i o n p a r l a c h a l e u r

Cette technique fut mise au point en 1971 par DUTRILLAUX et LEJEUNE [23] . Elle procède d'une incubation des lames à 87 .

Les bandes obtenues ont une topographie inverse des Bandes Q et G, d'où le nom de Bandes Reverses ou Bandes R.

4) D i g e s t i o n e n z y m a t i q u e

L'avantage de cette technique proposée en 1971-1972 par DUTRILLAUX - FINAZ et DE GROUCHY [23] est d'être relativement simple à exécuter ; les lames sont incubées à 37° dans une solution d'enzyme protéolytique (Pronase ou alphachymotrypsine).

Les bandes obtenues se superposent aux bandes Q et G et sont donc complémentaires des Bandes R.

Ces différents Banding Techniques rendent les chromosomes tous définitivement identifiables et permettent même d'identifier des segments chromosomiques d'où leur intérêt dans l'étude des Trisomies Partielles.

La NOMENCLATURE utilisée précédemment a été adaptée en 1971 aux "Banding Techniques" (Convention de Paris).

Chaque chromosome a vu ses bras répartis en régions, numérotées à partir du centromère. Chaque région porte des bandes qui sont numérotées dans le sens centromère - distalité.

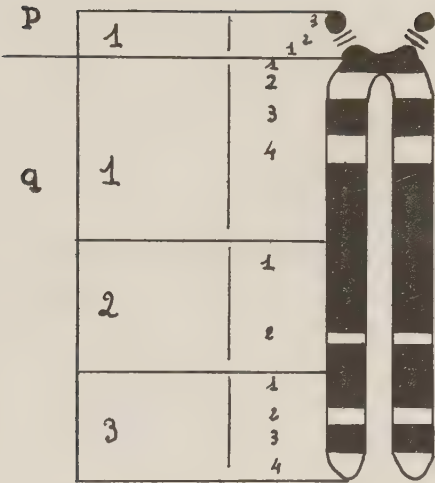
L'alternance est schématisée par des bandes
- blanches qui correspondent aux bandes Q - G - et R -
- noires correspondant aux contretypes (digestion enzymatique).

Ainsi : (Voir Planche I)

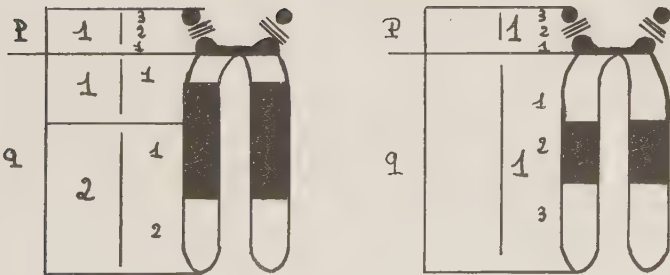
Le chromosome 13 voit le bras court (p) représenté par une seule région (1), elle-même subdivisée en 3 bandes. Les satellites correspondent à la bande 3 : (p 13).

PLANCHE I

REGIONS ET BANDES (CONVENTION DE PARIS 1971)



Chromosome 13



Chromosomes 21 et 22

Le bras long est divisé en 3 régions :

La région 1 se subdivise en 4 bandes.

La région 2 se subdivise en 2 bandes.

La région 3 se subdivise en 4 bandes.

A titre de comparaison, le schéma des chromosomes 21 et 22 est le suivant :

- pour le bras court : 1 région - 3 bandes.

Il y a donc identité pour le bras court des bandes portées par les paires 13 - 21 et 22.

- pour le bras long :	21	2 régions	1 : 1 bande,
			2 : 2 bandes.
	22	1 région :	1 : 3 bandes.

Ces techniques modernes permettent donc une identification relativement précise de remaniements complexes.

Leur intérêt est évident pour l'étude des translocations et des anomalies partielles.

H I S T O R I Q U E

2° LA TRISOMIE 13

Découverte par PATAU - SMITH - THERMAN - IMMORN - et WAGNER en 1960, la Trisomie 13 a reçu différentes appellations :

- . Syndrome de PATAU
 - . Trisomie D ou
 - . Trisomie 13-15 car avant les "Banding techniques", on attribuait au chromosome 13 toutes les Trisomies du groupe D.
 - . Trisomie 13 car : "le numéro 13 désigne le chromosome dont la présence en triple exemplaire détermine l'affection".
- TURPIN - LEJEUNE [90]
- . Trisomie D 1 - surtout pour les Anglo-Saxons.

A l'heure actuelle, la précision des techniques cytogénétiques permet de reconnaître le chromosome trisomique.

GRANDALL [32] PARKER [66] BUCHER [16] ont décrit des trisomies 15 - ainsi que MAGENIS [54]

SHORT [85] a rapporté en 1972 un cas de Trisomie 14 partielle.

Il semble donc plus logique de préciser les Trisomies par le chiffre du chromosome en triple exemplaire, reconnu par les techniques de dénaturation chromosomique, et de parler de Trisomie D dans tous les autres cas.

Il semble bien toutefois que ce soit l'anatomiste danois Thomas BERTELSEN (BARTHOLIN) qui ait rapporté en 1657 la première observation de Trisomie D.

"Dans notre ville de VAE en SCANTIE, un monstre est né de parents honnêtes. A l'accouchement, tout s'est bien passé. Mais l'enfant n'avait pas d'yeux, un grand vide, de couleur rouge, en tenait lieu. Le nez était grand et long, une tumeur y était appendue, mi-osseuse, mi- en chair, sans narine. La bouche large était difforme. Le maxillaire supérieur semblait être constitué d'un seul os. Chaque main avait six doigts, de même que le pied gauche. Par la pitié qu'il inspirait et par ses hurlements continuels, il attirait la compassion de chacun jusqu'à ce qu'il rendît l'âme". (In KAHN - N. Thèse Nancy 1972) [44]

K. PATAU et collaborateurs devaient donc en 1960 préciser l'origine génétique de ce syndrome : la présence d'un chromosome 13 en triple exemplaire.

Dans la décade qui suivit, environ 200 cas furent publiés dans le monde ; ce qui permit de préciser les anomalies et leur fréquence.

La première observation française fut publiée par NEIMANN et coll (Nancy) en 1964 [61]

LES TRISOMIES D PARTIELLES, dues à la présence d'un chromosome D incomplet en excès sont supposées exister depuis quelques années. Cependant, avant l'apport de précision qui est donné aujourd'hui par les "Banding techniques", il était pratiquement impossible d'affirmer que le segment chromosomique en cause était bien un chromosome D remanié et donc partiellement trisomique.

Bien que plusieurs observations en aient été rapportées, l'absence d'étude de ces cas par les techniques modernes de cytogénétique interdit de conclure formellement sur le diagnostic de Trisomie 13 partielle.

Nous n'avons retrouvé que 7 publications dans la littérature, mais il est probable que ce chiffre soit inférieur aux cas rapportés en fait depuis 1960.

- ZELLWEGER et coll - 1962 [98]
- ISHMAEL et LAURENCE - 1965 [41]
- BARTUAL PASTOR et coll - 1966
- YUMIS et HOOK - 1966 [96]
- BLOOM et GERALD - 1968 [12]
- KRUGER et coll - 1968 [47]
- MALPUECH et coll - 1970 [55]

L'étude de la replication de l'ADN par la thymidine tritiée (autoradiographie) a permis à JACOBSON et coll en 1963 [42] et à MACINTYRE et coll en 1964 Amer.Soc. Hum. Genet. d'identifier trois cas de trisomie D partielle possibles.

Notre étude porte sur deux cas observés à TOULOUSE.

Nous relaterons en premier lieu les observations de ces deux enfants et en second lieu les études cytogénétiques en dénaturation qui s'y rapportent.

Il s'agit à notre connaissance de l'une des premières études de Trisomie D partielle par les techniques cytogénétiques de dénaturation chromosomique.

O B S E R V A T I O N

N° 1

S Régine 1049/70

O B S E R V A T I O N N ° 1 :

S Régine
Née le 12 juillet 1970.

Régine est la première enfant de parents ne présentant aucun antécédent pathologique. Le père et la mère sont respectivement âgés de 23 et 19 ans. Il n'y a pas eu d'exposition aux radiations ionisantes ni de contact avec les substances réputées mutagènes.

Le Grand-Père paternel est diabétique.

En 1971, une deuxième grossesse se déroule normalement et donne naissance à une fille, Sandrine, normale.

En février 1973, une troisième grossesse se termine par un avortement spontané, à deux mois. Aucun examen du produit n'a pu être réalisé.

++++

Régine est née à terme, après une grossesse normale. Le score d'APGAR n'a pas été coté mais le cri a été immédiat, aucune mesure de réanimation ne fut nécessaire.

Le poids de naissance était de 2 kg 700, ce qui correspond à 36 semaines de maturation selon les tables de LUBCHENKO et se situe en dessous du 10e percentile.

Cette enfant est hospitalisée le 24 novembre 1970 à la Clinique Médicale de la Première Enfance (Professeur BARDIER) à l'âge de 4 mois pour bilan neurologique devant un retard pondéro-statural et psychomoteur important.

Elle présente un ensemble de :

- 1° Un syndrome dysmorphique que nous décrirons plus loin.
- 2° Un retard psychomoteur : l'enfant ne tient pas sa tête, ne se tient pas assise, ne suit pas du regard, et présente des mouvements oculaires anormaux : clonies par moment d'un seul oeil et mouvements un peu dissociés des deux yeux.
Le réflexe de Moro, à l'exclusion de tout autre réflexe archaïque, persiste.
- 3° Un retard staturo-pondéral :
 - Taille : 60 cm (- 1 DS)
 - Poids : 4 kg 700 (- 2 DS)
 - Périmètre crânien : 37 cm (très en dessous de 2 DS).

L'âge osseux est en accord avec l'âge chronologique (4 mois).

A l'occasion de cette hospitalisation, divers examens sont pratiqués :

1) Les examens biologiques standard

a - Numération Formule Sanguine

Globules rouges	4 820 000/mm ³
Hémoglobine	12,4 g
Hématocrite	38,3 %
Volume corpusculaire moyen	79 μ ³
TGM Hb	25,6 μ μ g
CG Hb	32,5 %
Globules blancs	9 000/mm ³
Polynucléaires : neutrophiles ..	22 %
éosinophiles ..	4 %
basophiles	0
Lymphocytes	67 %
Monocytes	7 %
Plaquettes	270 000.

b - Ionogramme sanguin

Chlore	101	mEq/l
CO ₃ H ⁻	22	mEq/l
Potassium	4,9	mEq/l
Sodium	136	mEq/l
Urée	0,34	g/l
Protidémie	60	g/l.

c - Electrophorèse des protides plasmatiques

Sérum Albumine	61	%
Globulines : Alpha 1	4	%
Alpha 2	14	%
Bêta	13	%
Gamma	8	%.

d - Constantes plasmatiques

Calcémie	94	mg/l
Phosphorémie	44	mg/l
Glycémie	0,65	g/l
Acide Urique	35	mg/l
Cholestérol	2,60	g/l
Lipémie	7	g/l
Bilirubinémie	5	mg.

e - Constantes Urinaires

Absence de protéinurie

Culot urinaire normal

Calciurie : 120 mg/l soit 1 mg/kg/24 heures

Phosphaturie : 800 mg/l soit 7,1 mg/kg/24 heures.

f - Les Phosphatases alcalines sont à 400 (U.I), ce qui déterminera une vitaminothérapie D. En effet, les clichés radiologiques objectivaient un élargissement métaphysaire très évocateur d'un rachitisme.

2° Les examens radiologiques

Ils ne montrent pas d'anomalie osseuse, tout au plus des épiphyses très discrètement ponctuées mais rien qui puisse évoquer une mucopolysaccharidose.

3° Les examens à la recherche d'une étiologie

a) recherche d'une embryofetopathie

- les tests de métachromasie urinaire sont négatifs
- la sérologie de la toxoplasmose et de la rubéole est négative.

b) recherche d'une amino-acidopathie

- le test de Guthrie est normal
- les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires sont normales.

c) recherches microbiologiques

- on ne trouve pas de cellules à inclusions cytomégalliques sur les urines et la salive
- la bactériologie de la gorge et des selles, répétée, ne mettra en évidence que des flores banales, normales
- sur le liquide céphalo-rachidien, on trouve du staphylocoque blanc non pathogène correspondant à une souillure.

d) liquide céphalo-rachidien

- moins de 1 cellule par champ
- protéinorachie : 0,20 g/l
- glucorachie : 0,53 g/l.

e) radiographie du crâne (Professeur ROULLEAU)

"Le crâne paraît court, les sutures sont présentes mais il paraît y avoir une asymétrie de la suture lambdoïde avec peut-être un os suturaire du côté droit"

f) électro-encéphalogramme

S'il paraît normal pour l'âge au réveil (activités polymorphes de faible amplitude), devient cependant "suspect" au sommeil.

En effet, dès l'occlusion des paupières et surtout au sommeil apparaissent de très grandes ondes avec même présence de quelques éléments pointus.

g) encéphalographie gazeuse

Celle-ci montre des anomalies très pathologiques de la région médio-cérébrale : écartement des ventricules latéraux et diverticule du troisième ventricule qui évoquent une duplication du septum lucidum et une agénésie partielle du corps calleux.

h) étude cytogénétique (10 décembre 1970)

Entreprise en 1970, par les techniques classiques, le Laboratoire de Cytogénétique du Centre Régional de Transfusion Sanguine (Professeur RUFFIE) montre que :

- les parents ont un caryotype normal
- Régine possède une formule qui objective la présence d'un petit acrocentrique surnuméraire qui pouvait faire conclure à une Trisomie 21. Mais le phénotype de l'enfant n'est pas compatible avec ce diagnostic.

E V O L U T I O N

L'évolution est celle d'une enfant présentant un déficit pondéro-statural et psychomoteur très important.

A L'AGE DE 15-16 mois

L'enfant a un comportement d'ensemble atone. Elle ne tient pas assise. Tenue debout, l'appui est raide évoquant un soutien statique. L'enjambement est normal.

Elle saisit les objets avec meilleure utilisation de la main gauche. Elle est cependant très peu intéressée.

Examen ophtalmologique : Nystagmus très important.
Hyperphorie alternante.
Les deux rétines sont granitées.
Les papilles sont pâles.

A L'AGE DE 18 mois

L'enfant tient assise. Tenue debout, il existe une ébauche de pas. Le développement global correspond sensiblement à un âge de 10-11 mois.

La station debout sans appui se fait à 22 mois.

Elle prononce son premier mot à 2 ans.

De plus, cette enfant pose des problèmes d'alimentation et les vomissements sont fréquents, sans cause organique.

A L'AGE DE 2 ANS ET DEMI

Le poids est de 9 kg 200 (près de - 3 DS).

La taille est de 85 cm (- 1 DS).

Elle passe seule de la position couchée à la position assise. On note une hypotonie des membres inférieurs et dans l'ensemble, une hyperlaxité ligamentaire. Elle présente des mouvements stéréotypés des mains et des pieds et un refus de préhension des objets qu'elle ne connaît pas.

L'enfant reste dans un parc, aime faire du bruit, reconnaît ses parents, est coléreuse et jalouse de sa soeur normale.

L'audiométrie montre une légère perte auditive portant sur les fréquences graves.

En psychométrie, elle est jugée instable spontanément et ne présente qu'une participation superficielle si la maman intervient.

Au test de BRUNET - LEZINE, nous obtenons :

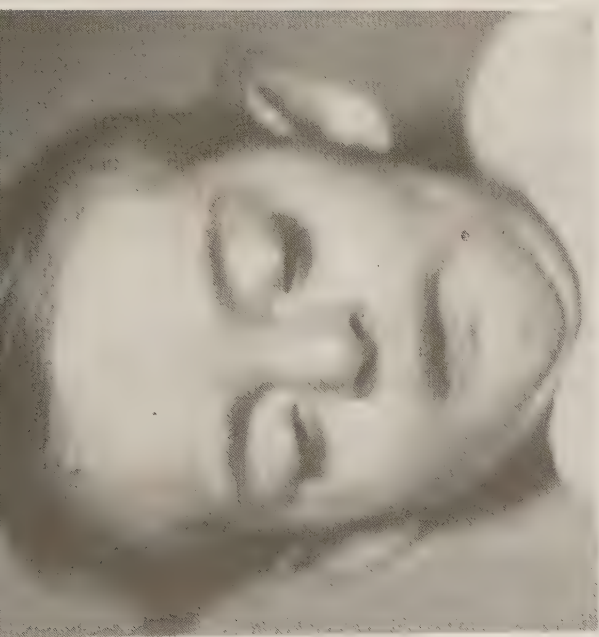
- Age du développement : 11 mois
- Quotient du développement : 39
- Coordination visuo-motrice : 10 mois
- Langage : 12 mois
- Sociabilité : 11 mois.

Pour un âge réel de 28 mois.

LORS DE NOTRE EXAMEN A L'AGE DE 3 ANS ET DEMI

Le syndrome dysmorphique se compose de (voir planche II)

- Extrémité céphalique
- + microcéphalie (périmètre crânien : 46 cm = - 2 DS) avec crâne irrégulier. Prédominance de la bosse occipitale droite.
- + les bosses frontales sont basses donnant au crâne un profil irrégulier.
- + il existe un hypertélorisme avec obliquité un peu mongoloïde des tentes palpébrales et strabisme divergent.
- + les paupières sont tombantes (ptosis) sur des yeux saillants.
- Il n'y a pas d'angiome.
- + la face paraît aplatie.
- + le nez est court, busqué. l'ensellure en est très marquée.
- + le palais est



- + les oreilles sont décollées, bas implantées, un peu pointues, le pavillon gauche est mal ourlé.
- Il ne semble pas y avoir d'anomalie ni cervicale ni thoraco-abdominale. L'écart mamelonnaire est de 115 mm pour un périmètre thoracique de 48,5 cm (normale pour l'âge : 51 cm).
- Les membres supérieurs sont normaux si ce n'est des doigts très effilés.
- Au niveau des membres inférieurs, il existe :
 - + un genu : valgum bilatéral,
 - + une striction "en bracelet" sus-malléolaire bilatérale.
- Les pieds sont plats et talus-varus : cette déformation est aisément réductible et ne s'oppose pas à la station debout. Les talons sont un peu proéminents et font évoquer le "pied en piolet".
- La peau est sèche, ichthyosique, et le siège d'infections récidivantes.
- Sur le plan fonctionnel, nous relevons seulement :
 - . une incontinence
 - . des vomissements très fréquents.
- L'ensemble malformatif :
 - . la dysmorphie
 - . le retard pondéro-statural
 - . le retard psychomoteur avec anomalies médiocéphaliques
 - . la présence d'un petit chromosome acrocentrique surnuméraire fait évoquer la Trisomie D partielle.

Mais ce n'est qu'en 1973 que les "Banding techniques" permirent le reexamen cytogénétique de cette enfant.

O B S E R V A T I O N

N° 2

M Emmanuelle 705/73

O B S E R V A T I O N N° 2 :

M Emmanuelle

v Née le 20 août 1973

Emmanuelle est la première enfant de parents ne présentant aucun antécédent pathologique. Le père et la mère sont respectivement âgés de 24 et 21 ans. Il n'y a pas eu d'exposition aux radiations ionisantes ni de contact avec les substances réputées mutagènes.

La grossesse a duré 36 semaines, sans aucun élément pathologique. La prise de poids a été de 10 kg. La mère est coiffeuse et donc en contact avec des produits chimiques, essentiellement des teintures. On notera simplement un tabagisme maternel relatif .

L'accouchement, après un travail de 8 heures dont 40 minutes d'expulsion, s'est fait en O.I.D.P. Il n'y a pas eu de signe de souffrance foetale. Le liquide amniotique était clair. Placenta, membranes et cordon étaient normaux.

Le score d'APGAR est coté à 8/10. Le poids de naissance est de 1 kg 960, ce qui correspond à environ 33 semaines de maturation selon les tables de LUBCHENCO. La taille est de 42 cm, le périmètre crânien de 21 cm. Cette hypotrophie se situe au niveau du 10e percentile.

ooo

Emmanuelle est hospitalisée le 12 septembre 1973 (au 23e jour) dans le Service de Chirurgie Infantile du Professeur PASQUIE pour anomalie d'orientation des membres inférieurs avec suspicion de malformation luxante des hanches.

Lors de l'examen d'entrée, les hanches paraissent normales, mais l'attention est immédiatement attirée par l'hypotrophie ainsi que par un syndrome dysmorphique.

LE SYNDROME DYSMORPHIQUE

(voir planche III)

1° Au niveau de l'extrémité céphalique, on relève :

- une microcéphalie (périmètre crânien : 32 cm = - 4 DS)
- un front court
- un hypertélorisme avec strabisme divergent
- le nez est épaté avec des rides orbitaires
- les oreilles sont implantées bas
- il existe un petit appendice prétragien bilatéral
- une micrognathie majeure
- il n'y a pas de fente palatine complète mais une division du palais mou
- l'examen ophtalmologique (Docteur DARAUX) ne montre qu'un flou papillaire à gauche.

2° Au niveau cervical :

Le cou est court sans pterygium colli.

3° Au niveau thoraco-abdominal :

Il ne semble pas exister d'anomalie hors mise une petite hernie ombilicale.

4° Les organes génitaux externes sont du type féminin et apparemment normaux.

5° Au niveau des membres

a) Membres supérieurs

- bras et avant-bras sans particularité.



- mains : l'implantation du pouce paraît normale.
- il existe un pli palmaire médian droit.
- l'étude des dermatoglyphes n'a pas été possible du fait de l'extrême finesse des crêtes épidermiques ainsi que de la macération de la peau due à la flexion des doigts en "crochet" réductible.

b) Membres inférieurs

Il n'y a pas de signe de ressaut mais une anomalie d'orientation du membre inférieur droit, le pied droit prenant une position en rotation externe de 180° vers l'arrière.

ANOMALIES VISCERALES

CARDIAQUES

A l'auscultation, il existe un souffle systolique audible sur tout le précordium, d'intensité 2/4.

Il n'y a pas à cette date de cardiomégalie radiologique.

L'électrocardiogramme objective un axe droit (+130°), sans autre anomalie.

RESPIRATOIRES

L'auscultation pulmonaire s'avère normale.

Il existe cependant une cyanose des extrémités ayant tendance à se généraliser au moment des gavages.

Le cri est strident, aigu.

Radiologiquement, le poumon est normal.

NEUROLOGIQUES

Les réflexes archaïques sont présents, sauf la marche automatique. Le réflexe de Moro se fait avec ébauche d'embrassement. Il existe une hypotonie axiale modérée : pas de redressement sur les membres inférieurs.

L'Angle poplité est à 150° à droite, 110° à gauche.

L'état de conscience, fait d'alternance vigilance-sommeil, paraît normal.

DIGESTIVES

Aucune anomalie n'est constatée au cours de ce premier examen.

La division vélopalatine et la lenteur de la succion imposent une alimentation exclusivement par gavages.

URO-GENITALES

Sans anomalies apparentes.

L'Urographie Intra-Veineuse est restée ininterprétable pour des raisons techniques.

+++

Cette dysmorphie s'accompagnait d'une hypotrophie importante :

LE RETARD STATURO-PONDERAL

A LA NAISSANCE :

- Poids : 1 kg 960
 - Taille : 42 cm
 - Périmètre crânien : 31 cm.
- Soit au niveau du 10e percentile.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE (24e jour) :

- Poids : 2 kg 100 (- 3 DS)
- Taille : 43 cm (inférieur à - 4 DS)
- Périmètre crânien : 32 cm (- 4 DS).

A L'AGE DE DEUX MOIS

- Poids : 2 kg 500 (- 4 DS)
 - Taille : 47 cm (- 4 DS)
 - Périmètre crânien : 33 cm (- 4 DS).
-

LES EXAMENS PARACLINIQUES

A/ RADIOLOGIQUES

Il n'y a pas d'anomalie radiologique, ni thoracique, ni au niveau des hanches.

B/ LES EXAMENS BIOLOGIQUES STANDARD

1° Numération Formule Sanguine :

Globules rouges	4 640 000/mm ³	
Hémoglobine	13,8	g
Hématocrite	48	%
Volume Corpusculaire Moyen	90	μ ³
TGM Hb	31	μ μ ³
CG Hb	34	%
Globules blancs	12 000/mm ³	
Polynucléaires :		
Neutrophiles	26	%
Eosinophiles	1	%
Basophiles	0	%
Lymphocytes	66	%
Monocytes	7	%
Plaquettes	230 000	
+ Groupe sanguin : O Rhésus négatif.		

2° Ionogramme sanguin :

Chlore	103	mEq/l
Bicarbonates	23	mEq/l
Potassium	5,3	mEq/l
Sodium	135	mEq/l.

3° Constantes plasmatiques :

Calcémie	96	mg/l
Magnésémie	17	mg/l
Phosphorémie	83	mg/l
Glycémie	0,50	g/l
Protidémie	55	mg/l
Phosphatases alcalines	155 U.	SMA 12.

On suivra par ailleurs l'élévation progressive de l'azotémie :

- le 15.09.1973 : 0,84 g/l
- le 25.09.1973 : 0,89 g/l
- le 11.10.1973 : 0,98 g/l
- le 22.10.1973 : 1,05 g/l.

4° Constantes urinaires :

Absence de protéinurie.
Culot urinaire normal.

C/ LES EXAMENS A LA RECHERCHE DE L'ETIOLOGIE

1° Recherche d'une embryo-foetopathie

- sérodiagnostic de Toxoplasmose négatif en fixation du complément et en immunofluorescence.
- sérodiagnostic de Rubéole : Titre moyen : 1/160, témoin d'une immunisation maternelle ancienne.

2° Rechercher d'une amino-acidopathie

- le test de Guthrie est normal.
- les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires sont normales.

E V O L U T I O N

- Le poids reste stationnaire, aux alentours de 2 kg 500 vers la fin du premier mois d'hospitalisation.
- A l'âge de un mois et demi environ, l'examen permet de découvrir :
 - + un souffle systolique d'intensité 4 ou 5/6, mésocardiaque, évocateur de communication interventriculaire.
 - + l'abolition du deuxième bruit.
 - + l'électro-cardiogramme montre : un axe droit (120°), une onde T positive en V 1 signant l'hypertrophie ventriculaire droite.
 - + radiologiquement : coeur de volume normal. Silhouette en sabot. Hypoflot pulmonaire modéré.
- L'alimentation par gavages permet de faire la courbe des résidus gastriques qui deviennent de plus en plus importants.

A l'âge de deux mois, un transit gastro-duodéal montre un estomac très dilaté avec présence de liquide de stase. Il n'existe pas de signe de sténose du pylore : canal pylorique et bulbe sont parfaitement visibles et verticalisés par la distension gastrique. Le cadre duodéal est normal.

Sous antispasmodiques, aucune amélioration ne se produit. On constate un météorisme abdominal majeur et une distension gastrique sur les clichés de l'abdomen sans préparation qui paraît "monstrueuse".

Ceci impose une exploration chirurgicale. Celle-ci a lieu au 71e jour.

COMPTE RENDU OPERATOIRE (Docteur PETEL)

- Enorme distension de l'estomac qui descendait dans le petit bassin. Découverte d'une olive pylorique petite et molle. Gastrotomie. Paroi gastrique épaisse. Région antropylorique normale. Pas de diaphragme. Une sonde de Nelaton n° 14 passe le pylore sans difficulté. Pylorostomie extra-muqueuse selon

la technique de FREDET. Le colon droit, mobile, est fixé dans la gouttière pariéto-colique. Suture.

LES SUITES OPERATOIRES IMMEDIATES sont relativement bonnes.

L'alimentation est reprise par gavage. Les résidus gastriques sont de moins en moins importants.

Au 10e jour après l'intervention, un lâchage de la suture pariétale se produit, sans éviscération. La décision d'intervention pour fermeture de la paroi est prise. Un collapsus se produit lors de l'induction de l'anesthésie, qui interdit tout geste chirurgical.

Le décès devait survenir le lendemain au 83e jour de vie.

Un examen nécropsique est réalisé (Docteur VOIGT)

- Coeur : Persistance du trou de Botal
C.I.V haute
Canal artériel fibreux.
- Cerveau :
Pas d'anomalie macroscopique.
- Rein : Mégauretère droit (1 cm de diamètre avec rein petit mais non déformé).
- Poumons :
Poumon droit dense, congestif, hypoventilé avec présence de débris alimentaires dans la bronche souche droite.
- Estomac :
Sutures de Gastrotomie et de pylorotomie.
- Pas d'autres anomalies macroscopiques.
- L'étude microscopique objective une très importante hypertrophie musculaire au niveau du pylore avec présence de très nombreuses cellules nerveuses.

AU TOTAL, chez cette enfant décédée avant l'âge de 3 mois (83 jours), d'une fausse route alimentaire, on peut relever :

- 1° Un retard staturo-pondéral (- 4 DS).
- 2° Un syndrome dysmorphique associant :

- des anomalies du faciès
- une division palatine
- une anomalie d'orientation des membres inférieurs.

3° Des malformations viscérales :

- cardiopathies congénitales (C.I.V)
- uropathie malformative avec retentissement fonctionnel (hyperazotémie) : mégauretère droit.

La sténose du pylore apparaissant comme un élément surajouté sans rapport direct avec le reste de la symptomatologie.

L'ensemble de ce syndrome détermine une étude cytogénétique de l'enfant et des parents que nous détaillerons dans le chapitre suivant.

ETUDE CYTOGENETIQUE

O B S E R V A T I O N N° 1

S Régine

Une première analyse cytogénétique fut réalisée en 1970 par les techniques de coloration classiques. Celle-ci mit en évidence un petit chromosome acrocentrique surnuméraire qui avait la morphologie d'un autosome du groupe G, de la paire 21.

Mais le phénotype de l'enfant s'opposait formellement au diagnostic de trisomie 21. En effet, le syndrome dysmorphique n'était pas celui de la trisomie 21 et évoquait plutôt, avec l'agénésie du corps calleux, une trisomie du groupe D.

Le petit acrocentrique surnuméraire, que l'on retrouvait en méthode optique, aurait alors correspondu à un fragment supérieur de chromosome du groupe D.

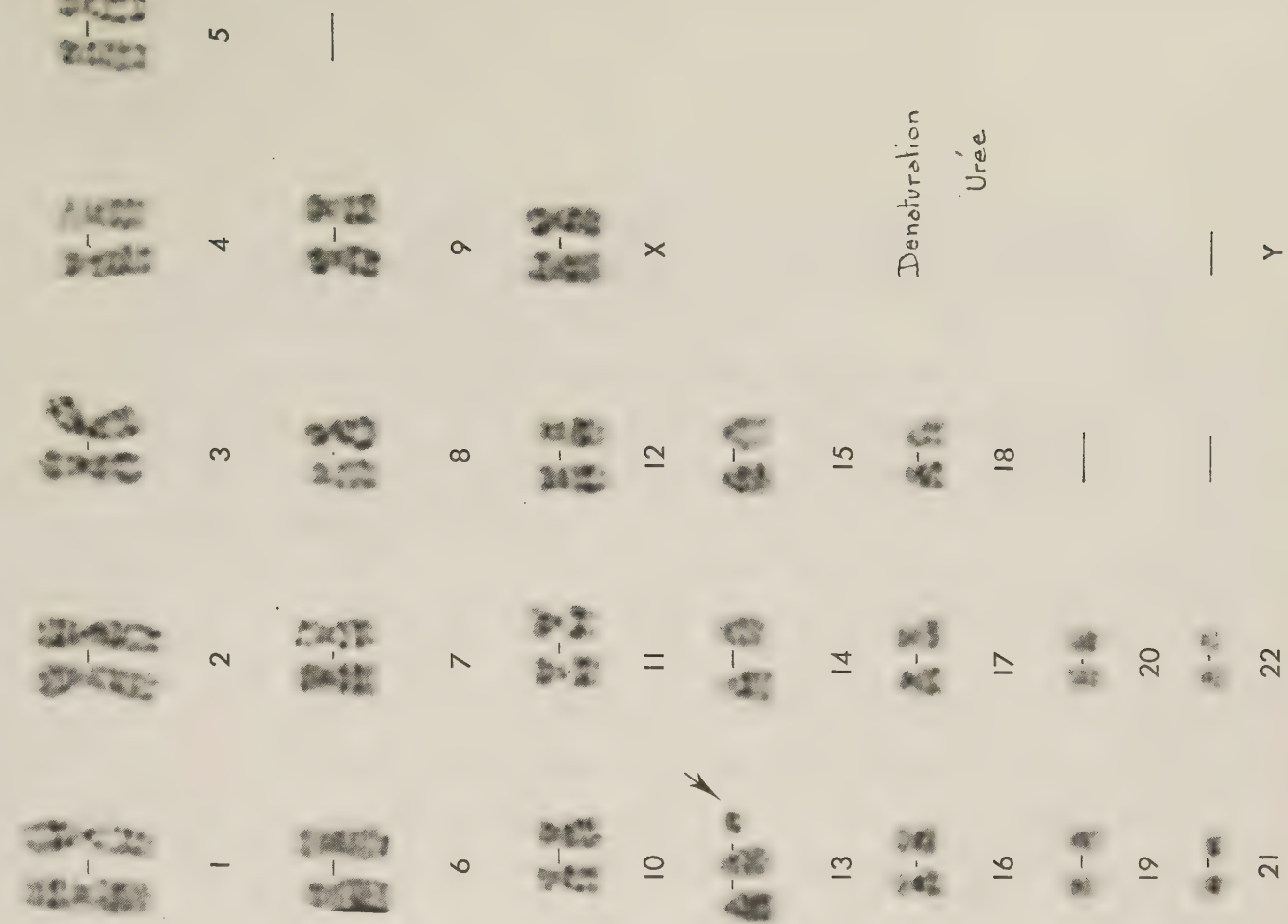
L'examen du caryotype des parents qui ne montrait aucune anomalie, n'apportait donc aucun renseignement à la discussion.

Trois hypothèses étaient possibles sur le plan cytogénétique :

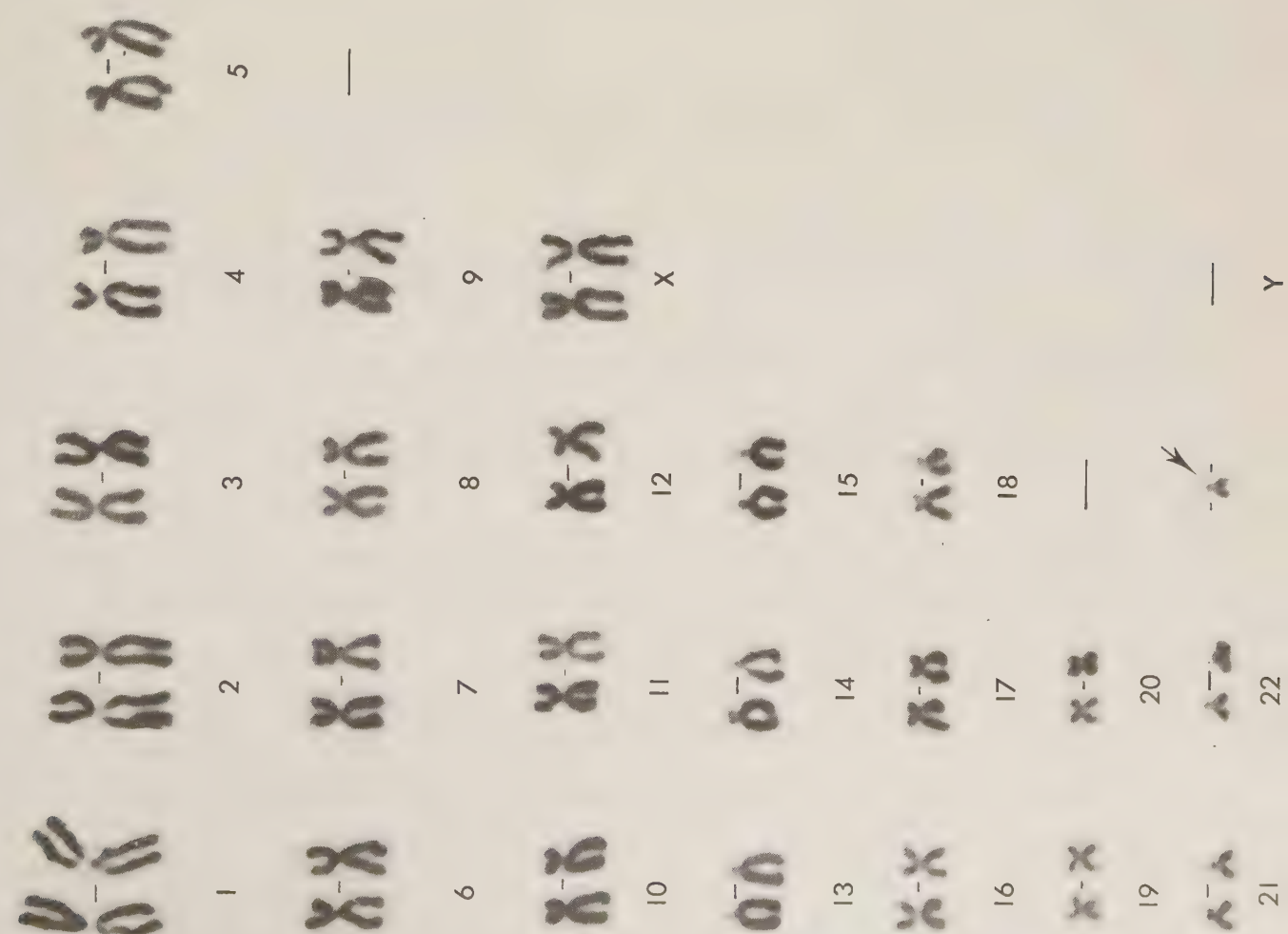
- Trisomie 21,
- Trisomie 22,
- Trisomie D partielle.

L'aspect clinique seul permettait de penser qu'il s'agissait d'une trisomie D partielle.

C'est en 1973 que les techniques de dénaturation chromosomique, les "Banding techniques" nous permirent de rechercher si ce fragment autosomique pouvait être attribué au groupe D. Travail du Service de Cytogénétique du Centre Régional de Transfusion Sanguine (Professeur COLOMBIES).



Denaturation
Urée



En utilisant la dénaturation par l'urée, suivant la technique de BERGER [8] modifiée dans les temps, ce fragment chromosomique se présente comme :

- porteur de satellites comme dans les groupes G et D.
- porteur sur les bras longs d'une répartition de bandes qui représente celle que la Convention de Paris 1971 a fixée : Cf. Planche IV et VI.

Les bras longs du chromosome surnuméraire représente la région 1 du chromosome 13.

La cassure aurait porté entre les bandes q 1-4 et q 2-1.

Cette répartition, comme le montre le montage que nous avons réalisé (cf. Planche VI) n'est pas retrouvée sur les autres paires du Groupe D ni dans le Groupe G.

Le petit chromosome acrocentrique est donc identifié avec la portion péricentrique (Région 1 et bras courts) du chromosome 13.

Il s'agit donc bien d'une Trisomie 13 partielle dont la formule est : 47 X X, (13 q-) +

CONFONTATION PHENOTYPE-GENOTYPE

On est frappé dans cette observation par la discordance entre : - un caryotype typique, sans discussion et
- la relativité de la pauvreté du phénotype.

En effet, si l'on excepte le retard de développement pondéro-statural et surtout mental, les malformations gravissimes de la Trisomie 13 ne sont pas retrouvées. Le syndrome dysmorphique reste discret. L'anomalie la plus grave, mais aussi la plus spécifique est l'holoprosencéphalie. Il n'y a par ailleurs aucune autre anomalie viscérale connue.

Cette observation s'oppose à notre deuxième observation.

O B S E R V A T I O N N° 2

M Emmanuelle

Dans ce cas survenu en 1973, une étude cytogénétique complète a été réalisée.

1° E n m é t h o d e o p t i q u e

Nous constatons un caryotype à 46 chromosomes.

Il existe bien trois paires dans le groupe D mais l'un de ces chromosomes est porteur de bras longs dont la taille est nettement plus importante que pour les cinq autres autosomes de ce groupe.

La formule chromosomique est donc : 46 X X (D q +)

2° Nous avons tenté dans le service du Professeur COLOMBIES de préciser cette anomalie par les techniques de dénaturation.

Les techniques utilisées sont :

a) Dénaturation par la chaleur

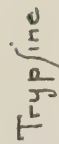
Selon une variante de la technique de CARPENTIER, DUTRILLAUX et LEJEUNE [17]

b) Dénaturation par l'Urée

Comme dans l'observation n° 1.

c) Dénaturation par la trypsine

En utilisant la modification de BOUE - J. et BOUE - A. décrite dans la Nouvelle Presse Médicale en 1973 de la technique princeps de SEABRIGHT [82] - 1971 -



Par la confrontation des résultats, nous pouvons dire (Cf. Planches V et VI) que l'un des chromosomes du groupe D porte une bande Q supplémentaire.

Nous atteignons ici la limite de précision de ces "banding techniques" puisqu'il est nécessaire d'avoir au moins deux bandes pour identifier leur origine, en fonction de leur taille et de leur espacement.

La présence d'une seule bande supplémentaire ne permet donc pas de préciser l'origine du fragment. En particulier, nous ne pouvons pas affirmer qu'il s'agit d'une partie des bras longs d'un chromosome Du Groupe D.

Nous avons alors effectué les mêmes examens cytogénétiques chez les parents de notre proposante.

Le caryotype du père est normal : 46 X Y.

Chez la mère, nous avons mis en évidence la perte des courts, la délétion des satellites sur un autosome du groupe D.

La formule est donc : 46, X X (D p-)-.

Ceci ne nous a pas paru suffisant pour admettre l'éventualité de l'effet interchromosomique de LEJEUNE. En effet, l'anomalie du D p- de la mère ne saurait en aucun cas faciliter la création du D q+ chez l'enfant.

Le rapport entre D p- et le D q+ de l'enfant n'est pas évident. Il peut donner lieu à de multiples hypothèses dont aucune n'est vérifiable.

L'espace entre le centromère et la première bande Q est plus large que celui du chromosome 13. Le chromosome D q+ nous a paru être un chromosome 14 et nous l'avons classé comme tel.

Malgré l'impossibilité de faire la preuve cytogénétique d'une trisomie D partielle, l'association à un caryotype D q+ d'un ensemble malformatif hautement évocateur de cette anomalie nous a conduit à considérer comme telle notre deuxième observation.

Examen

n° 3682



13

14

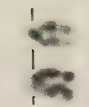
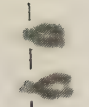
15

21

22

Technique normale et dénaturation
par l'Urée

Examen n° 552-73



13

14

15

Technique normale et dénaturations:

- Trypsine
- Urée
- Chaleur

Ces deux cas illustrent donc parfaitement l'importance de la confrontation entre les données de l'examen clinique et celles de la cytogénétique.

Dans la première, la cytogénétique permet de rattacher à une Trisomie D partielle un tableau clinique assez peu spécifique.

Dans la seconde, seul le syndrome clinique typique peut éclairer un diagnostic cytogénétique douteux.

C O M M E N T A I R E S

C L I N I Q U E S

ET

R E V U E D E L A L I T T E R A T U R E

LES MALFORMATIONS : Cérébrales
 Oculaires
 Faciales
 L'aplasie cutanée du vertex
 Angiomes
 Micro-rétrognatisme
 Fistule ou chondrome pré-tragien
 Des membres
 Les dermatoglyphes

LES SIGNES BIOLOGIQUES : Expansions nucléaires
 Hémoglobine foetale

LES MALFORMATIONS CEREBRALES

=====

Les malformations cérébrales de la Trisomie D rentrent dans le cadre de l'ARHINENCEPHALIE décrite par KUNDRAT en 1882.

Cependant, ce terme paraît impropre car il s'agit surtout d'une dysgénésie portant sur le rhinencéphale antérieur. Le rhinencéphale postérieur étant le plus souvent normal.

Les anatomo-pathologistes décrivent deux formes :

- l'HOLOPROSENCEPHALIE ALOBAIRE ou forme majeure qui correspond à l'arhinencéphalie totale de KUNDRAT. Elle comporte un ventricule unique, une absence des bulbes et tractus olfactifs et une agénésie du corps calleux.

Les structures encéphaliques sont rudimentaires.

- l'HOLOPROSENCEPHALIE LOBAIRE ou forme mineure qui comprend des lésions moins étendues : agénésie soit de la scissure inter-hémisphérique, plus ou moins totale, soit de la commissure blanche antérieure et du septum lucidum, soit une agénésie à un degré variable du corps calleux.

C'est cette dernière forme qui est le plus souvent retrouvée dans les Trisomies D.

Nos deux observations font état :

- l'une d'une apparence normale des formations nerveuses centrales,
- l'autre d'une agénésie du corps calleux et d'un diverticule du troisième ventricule.

Ces anomalies sont très différentes de celles retrouvées dans les Trisomies E ou G - MILLER [58]

Les études microscopiques que nous avons retrouvées dans la littérature font état de nombreuses hétérotopies cellulaires dans la substance blanche cérébelleuse.

Cette recherche n'a pas encore pu être réalisée pour l'enfant décédée dont nous rapportons l'observation.

La mesure du périmètre crânien, dans les deux cas, en objectivant une microcéphalie, montre sans nul doute qu'existent des anomalies cérébrales.

Mais ce simple fait semble être présent dans tous les surdosages autosomiques et ne saurait être considéré comme un élément spécifique de la Trisomie D.

LEJEUNE et Coll. [90] considèrent que l'hypotrophie des bosses frontales est un signe constant de la Trisomie D complète.

Cet élément du syndrome est retrouvé dans nos observations. Le front paraît bas ; il semble même exister une certaine réduction de longueur des scissures coronales.

Ce fait n'est pas signalé dans les cas de trisomies D partielles avec petit acrocentrique surnuméraire que nous avons retrouvés.

CHEN [19] signale un aspect identique pour son observation qui est très semblable à notre cas n° 2. Les deux cas identiques rapportés par MAGENIS ne comportent pas le relief de la dysmorphie.

Ces trois cas sont des D q+.

Ceci par contre s'oppose totalement à l'aspect retrouvé dans les syndromes D q-.

LAURENT [51] et BERGER [7] dans leurs deux revues des cas de D q- dans la littérature font en effet mention d'une bosse métopique donnant au visage un "profil grec".

L'opposition des morphologies fronto-métopiques retrouvées dans les délétions et les trisomies du groupe D est un élément assez remarquable.

A n o m a l i e s O p h t a l m i q u e s

M. KAHN [44] précise qu'il existe une grande corrélation de l'ordre de 80 % entre les lésions cérébrales et les lésions oculaires.

Cependant, l'existence de 20 % de discordance ne permet de considérer les anomalies ophtalmiques que comme un élément d'orientation, aucune relation ne pouvant être faite entre la nature des anomalies respectives.

Les anomalies oculaires rencontrées dans la Trisomie D ont intéressé les ophtalmologistes car leur existence a pu être considérée comme obligatoire pour porter le diagnostic clinique, elles sont par ailleurs riches d'enseignement. En fait, aucune anomalie n'est spécifique, c'est leur groupement qui est évocateur.

La lésion de base semble bien être la non fermeture de la fente foetale. La persistance plus ou moins partielle de celle-ci est responsable de l'apparition d'un colobome qui peut intéresser tous les segments de l'œil, depuis, en avant, le colobome palpébral, jusqu'au colobome du nerf optique, en arrière. Ce défaut interviendrait lors des 5e et 6e semaines de vie embryonnaire.

BRINI [44] (cité par KAHN) a montré dans un Bulletin de la Société Française d'Ophtalmologie que la présence d'un colobome détermine une hypotonie oculaire, laquelle, réalisée expérimentalement, provoque une prolifération dysplasique de la rétine.

Ainsi se trouve constitué l'essentiel du tableau ophtalmologique des Trisomies D : - Colobome
- Dysplasie rétinienne.

M. KAHN [44] précise qu'il existe une grande corrélation entre la fréquence de 80 % entre les lésions cérébrales et les lésions

Cependant, l'existence de 20 % de discordance ne permet pas de considérer les anomalies ophtalmiques que comme un élément d'o

les anomalies respectives.

Les anomalies oculaires rencontrées dans la Trisomie 21

sont intéressées les ophtalmologistes car leur existence a pu être

considérées comme colligatoires pour porter le diagnostic clinique.

Elles sont par ailleurs riches d'enseignement. En fait, comme

on les a regroupées en deux groupes, on a pu constater

La lésion de base semble bien être la non fermeture

de la fente fœtale. La persistance plus ou moins partielle de

celle-ci est responsable de l'apparition d'un colobome qui peut

être isolé ou associé à d'autres anomalies. En avant, le colob-

Co total, intervenant lors des 6 et 7 semaines de vie

AKIN [44] (cité par KAHN) a montré dans un Bulletin

de la Société Française d'Ophtalmologie que la présence d'un

colobome détermine une hypotonie oculaire, latente, réalisée

expérimentalement, provoque une prolifération dysplasique de la

Ainsi se trouve constitué l'essentiel du tableau ophtal-

mologique des Trisomies 21 - Colobome

M. KAHN a regroupé 7 cas de Trisomie D partielle. Les anomalies oculaires y apparaissent mineures mais rappellent indiscutablement le phénotype ophtalmique de la trisomie D complète.

Nos deux observations retrouvent des anomalies oculaires mineures puisqu'il n'y a pas de colobome.

L'enfant S.... Régine (Observation n°1) âgée de trois ans et demi, présente un strabisme alternant, un léger nystagmus, mais guère d'anomalie rétinienne. Il existe cependant un ptosis majeur.

L'enfant M.... Emmanuelle, (Observation n° 2) présentait un flou papillaire de l'oeil gauche mais rien qui puisse faire évoquer le colobome ou la dysplasie rétinienne.

DISCUSSION

L'ensemble des anomalies chromosomiques du groupe D détermine un syndrome ophtalmique commun : (micro voire anophtalmie, colobome, dysplasie rétinienne, opacités cristalliniennes mineures).

Tout ou partie de ce syndrome est retrouvé dans les cas : de D q- : LAURENT [51]; BERGER [7]

de D q+ : CHEN [19]; et dans la plupart des cas de petits acrocentriques surnuméraires (revue dans MALPUECH [55]). Ce dernier considère les anomalies oculaires comme élément spécifique de la Trisomie D. Elles sont en tout cas un élément comme obligatoire pour porter le diagnostic clinique de Trisomie D complète.

Nous pouvons considérer que dans nos deux observations, les éléments typiques de ce syndrome ne sont pas retrouvés.

La seule hypothèse plausible est que les fragments trisomiques n'ont pas un effet génique suffisant pour entraîner une modification phénotypique à ce niveau.

Les malformations faciales

Les perturbations se produisent lorsque l'embryon trisomique D mesure entre 6,5 et 15 mm, c'est à dire aux 5e et 6e semaines.

L'élément déterminant est un défaut de fusion des bourgeons faciaux. Ce défaut semble affecter surtout les ébauches mésoblastiques.

En premier lieu est créée une hypomorphose prosencéphalique et un défaut d'évagination des vésicules télencéphaliques qui sont les ébauches du rhinencéphale. Ces anomalies cérébrales induisent la morphologie crânienne ; d'où la microcéphalie qui sera toujours retrouvée dans le syndrome dysmorphique de la Trisomie D.

La morphologie faciale paraît intimement liée à la morphologie crânienne. Ainsi peut-on décrire deux catégories de dysmorphies faciales suivant qu'il y a ou non clivage du prosencéphale.

I AVEC DEFAUT DE CLIVAGE DU PROSENCEPHALE

ou Type I de SNODGRASS

Dans l'ordre décroissant d'importance des lésions, nous pouvons décrire quatre formes :

1° CYCLOPIE

Elle est la conséquence de l'avortement du bourgeon frontal - PHILIPPE [70] - Il y a donc fusion sur la ligne médiane des bourgeons latéraux. L'holoprosencéphalie favorise le rapprochement des globes oculaires. Cette forme que l'on appelle aussi CYCLOCEPHALIE résulte donc de l'agénésie de toutes les structures qui sont normalement interposées entre les ébauches oculaires. Le cyclocéphale monophthalme vrai ne porte aucune trace d'ébauche nasale.

Les deux formes suivantes dérivent du même processus :

b) ETHMOCEPHALIE

Dans laquelle il persiste une ébauche nasale.

La face est diophtalme. Au-dessous de ces cavités orbitaires existe un appendice cylindroïde uni-narinaire appelé :
PROBOSCIS.

c) CEBOCEPHALIE

Cette forme se distingue de la précédente par la présence d'une formation "nasale", mais atrophique. Le nez est représenté par une narine unique. Les cavités orbitaires sont distinctes, mais l'hypotélorisme est majeur.

Ces trois formes s'accompagnent toujours d'une holoprosencéphalie alobaire : il existe un ventricule cérébral unique.

d) HYPOTELORISME

Il s'agit de la moins importante des lésions faciales avec défaut de clivage prosencéphalique. La distance intercaronculaire est très réduite. Le nez est aplati. Il existe une holoprosencéphalie lobaire associée ainsi que les anomalies de la zone labio-palatine.

II AVEC CLIVAGE DU PROSENCEPHALE

ou Phénotype II de SNODGRASS

La microcéphalie donne un front fuyant, le nez est aplati, l'hypotélorisme est moins marqué.

Si les anomalies semblent moindres à l'étage facial supérieur, il n'en est pas de même à l'étage labio-palatin.

Nous rappellerons trois éventualités de gravité décroissante :

- 1° La "gueule de Loup" dont l'aspect résulte de la présence d'un bec de lièvre bilatéral total.
- 2° L'association bec de lièvre - fissure palatine.
- 3° La fissure palatine isolée.

C'est donc dans ce cadre que s'inscrit notre observation n° 2 (MONTET Emmanuelle).

Notre observation n° 1 (SANARENS Régine) s'inscrirait en principe dans cette classification au rang des anomalies les moins importantes avec défaut de clivage du prosencéphale.

En effet, elle comporte des éléments qui constituent l'holoprosencéphalie lobaire (agénésie du corps calleux). Cependant, l'absence d'anomalies de la zone labio-palatine ne fait que confirmer l'aspect partiel de la dysmorphie.

Enfin, nous rappellerons ce signe d'orientation dans le diagnostic de Trisomie D qu'est l'aplasie cutanée circonscrite du vertex. Celle-ci est plus rarement accompagnée d'une aplasie osseuse sous-jacente. Il s'agit toujours d'une anomalie de la ligne médiane. Ces malformations se situant au niveau de la suture sagittale.

SABATINI [79] fait remarquer qu'il serait logique d'admettre que la transmission de cette anomalie est liée aux chromosomes du groupe D puisqu'elle est susceptible de se transmettre isolée, comme une tare génétique.

Nos deux observations ne comportent pas cette anomalie.

De même, nous n'avons pas retrouvé trace de formation angiomateuse.

Le micro-rétrognatisme que nous trouvons dans nos deux observations, s'il ~~fait~~ partie du syndrome de la Trisomie D complète, n'est signalé dans aucune des observations de Trisomies D partielles que nous avons retrouvées.

La présence d'une fistule ou d'un chondrome pré-tragien est considérée par MALPUECH [55] comme relativement spécifique de la Trisomie D. Une telle lésion est retrouvée dans notre observation n° 2 - (MONTET Emmanuelle) : D q+.

Pour CONCLURE sur l'étude de la dysmorphie céphalique, nous relèverons avec LEJEUNE et STOLL [17] qu'il existe deux phénotypes faciaux de la Trisomie D ainsi que les a décrits SNODGRASS. Ceux-ci sont différenciés par la présence ou l'absence d'un défaut de clivage du prosencéphale.

LEJEUNE a pu imaginer que "l'effet phénotypique varie en fonction de la complexité du symptôme considéré par rapport à l'effet primaire du dosage génique".

L'étude de nos deux observations est importante à cet égard puisque, s'agissant de deux trisomies partielles génétiquement différentes comme l'ont prouvé les études cytogénétiques de "bande", les phénotypes paraissent correspondre pour l'un (Régine S) au type I, pour l'autre (M ... Emmanuelle) au type II de SNODGRASS

Tout se passe comme si c'était la présence en triple exemplaire de la région juxta-centromérique qui était responsable de l'holoprosencéphalie.

Les degrés rencontrés dans les défauts morphologiques de la région médio-céphalique sont peut-être proportionnels à la longueur des bras du chromosome tripliqué.

Tout ceci demande bien entendu à être confronté avec des études similaires plus nombreuses.

Les anomalies des Membres

L'enfant M Emmanuelle (Observation n° 2) présentait une anomalie d'orientation des membres inférieurs qui a motivé son hospitalisation.

Les hanches étaient normales mais il existait une rotation du pied droit de 180° vers l'arrière. Nous n'avons relevé aucune anomalie identique dans la littérature. YUMIS [96] , dans sa première observation, signale, sans autre précision, une rotation externe des membres inférieurs. Par contre, chez la même enfant, on retrouve, prédominant sur la main gauche des doigts "en crochet" ; le majeur paraissant particulièrement fléchi dans la paume et recouvert par les autres doigts. Il s'agit d'un signe reconnu comme faisant partie du syndrome "Trisomie D" (Voir Photo.).

cL'enfant S Régine (Observation n° 1) présente un sillon circonférentiel sus-malléolaire bilatéral qui ressemble beaucoup à ce que NEIMANN [61] a décrit dans la première observation française de Trisomie D complète.

Le syndrome D q- se manifeste par des anomalies qui sont très spécifiques : synostoses en Y des 4e et 5e métacarpiens, syndactylie ; elles sont donc très différentes de ce que nous avons retrouvé dans nos deux cas.

De même, BERGER [10] : la syndactylie semble être un signe constant de Trisomie 18.

Les anomalies des membres rencontrées chez nos deux proposantes semblent donc en accord avec le diagnostic de Trisomie D. Ici aussi, l'aspect partiel des anomalies nous semble lié au fait que c'est un chromosome incomplet qui est trisomique.

E t u d e d e s d e r m a t o g l y p h e s

Le dessin formé par les crêtes papillaires palmaires, digitales et plantaires, est immuable et propre à tous les individus.

Cependant, on peut retrouver un arrangement de figures qui est presque spécifique dans un certain nombre d'affections qui relèvent toutes d'aberrations chromosomiques.

L'examen des crêtes papillaires, formées par la couche superficielle, réticulée, du derme est alors un élément du diagnostic positif (ROSTAND) [77]

- Chez notre proposante n° 2 (M..... Emmanuelle), l'étude détaillée des dermatoglyphes n'a pas été possible du fait de l'extrême finesse des crêtes épidermiques et de la macération de la peau, due à la position "en crochet" des doigts.

Il existait cependant un pli palmaire médian à droite.
Le tri radius axial paraissait élevé.

- Chez notre proposante n° 1 (SANARENS Régine), l'étude des dermatoglyphes montre :

. Main droite :

+ plis palmaires longitudinal et distaux transverses :
normaux.

+ tri radius axial en t'.

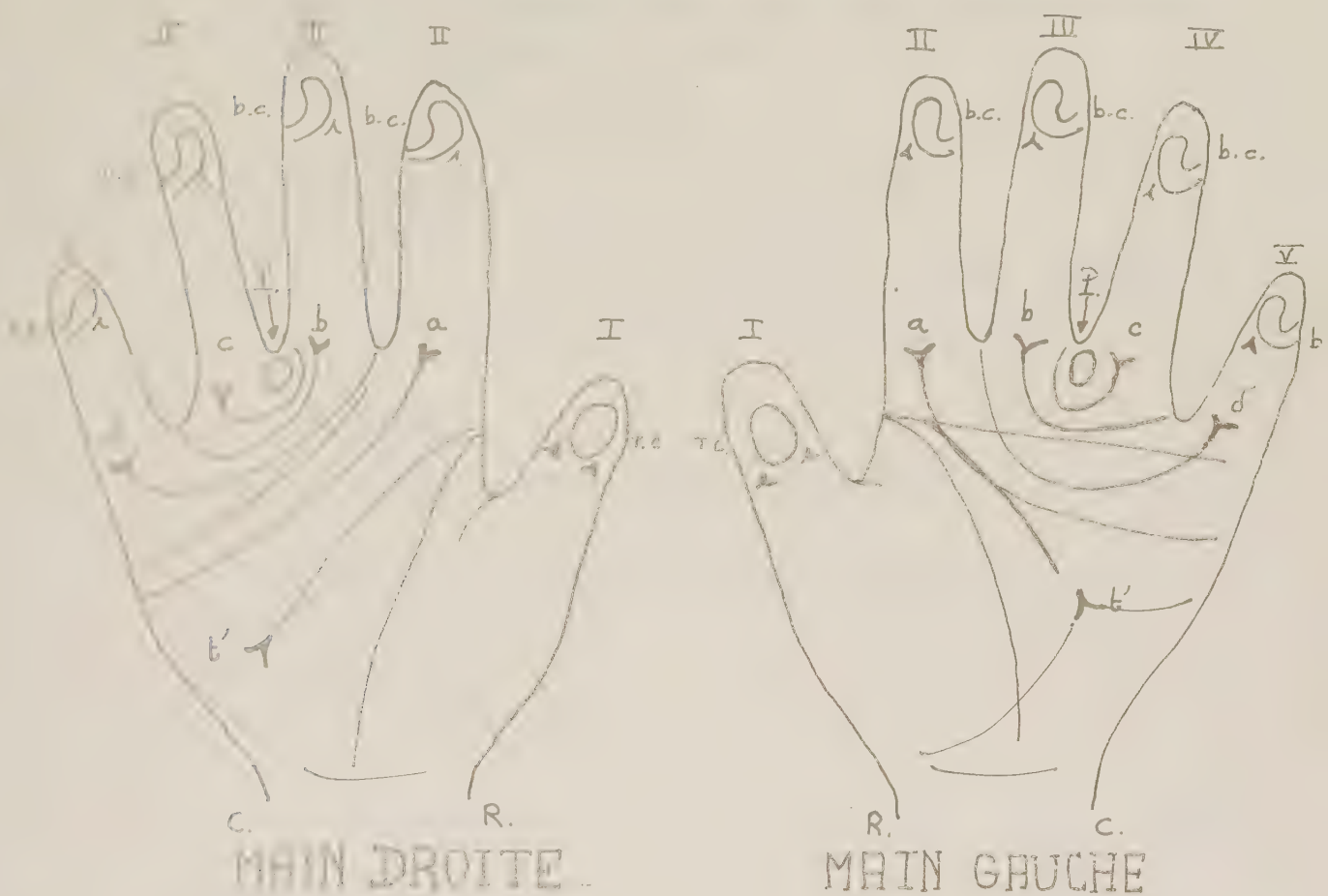
+ indice de transversalité : a 4, b 7, c 9, d 11 = 31
(pelote en 9).

+ pulpes digitales : I : tourbillon cible

II, III, IV, V : bouches cubitales.

+ pas de figures thénariennes ou hypothénariennes.

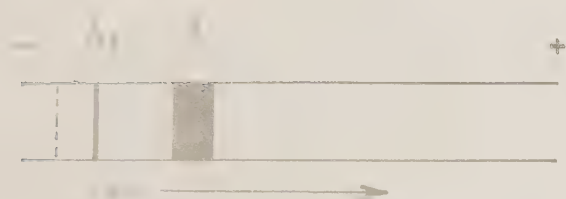
SCHEMA DES DERMATOGLYPHES DE L'ENFANT S. REGINE - OBS. N° 1



OBS. N° 1 : S. REGINE.

Schéma de l'ELECTROPHORESE de l'HEMOGLOBINE.

(ACETATE DE CELLULOSE.)



Tampon
pH : 9,2 -

. Main gauche

- + pli palmaire longitudinal normal.
- + le pli transverse distal naît du pli transverse proximal en regard du II^e doigt.
- + tri radius axial en t'.
- + indice de transversalité : a 4, b 7, c 9, d 11 : 31 (pelote en 9).
- + pulpes digitales : I : tourbillon cible
II, III, IV, V : bouches cubitales.
- + pas de figure thénarienne ou hypothénarienne.

. Pieds

L'anse péronière en "S" d'UCHIDA n'est pas retrouvée.

Ainsi, les principales anomalies semblent porter sur :

- les plis transverses,
- le tri radius axial,
- l'indice de transversalité.

La présence d'un pli palmaire transverse unique et l'ascension des tri radii axiaux semble être contingente de tous les surdosages autosomiques.

Nous les avons retrouvées dans les D q-, dans les D q+, et dans les (D q-) +, ainsi que dans un bon nombre de cas de mosaïques et de D en "anneau".

L'examen des dermatoglyphes nous aide donc peu pour affirmer le diagnostic précis des aberrations en cause dans nos deux observations.

Il nous permet seulement de penser que, sans infirmer le diagnostic de Trisomie D partielle, les résultats ne lui sont pas incompatibles.

LES ELEMENTS BIOLOGIQUES
DU DIAGNOSTIC

=====

Plusieurs signes biologiques sont considérés comme intéressants dans les Trisomies du groupe D:

- 1° L'existence d'expansions nucléaires à l'examen des polynucléaires neutrophiles.
- 2° La persistance de structures hémoglobiniques foetales à des taux anormaux.
- 3° La présence de taux normaux de galactose-1-phosphate uridyl transférase, ce qui oppose ces trisomies à celles du groupe G HALL [36]
- 4° La constatation de taux inférieurs à la normale pour l'âge, des immunoglobulines sériques G et M - GUSTAVSON [34]
- 5° La mise en évidence d'une diminution d'activité de l'anhydrase carbonique érythrocytaire - LEE in [92]

En fait, deux seulement on retenu l'attention de la majorité des auteurs et leurs recherches ont tenté de préciser les signes biologiques spécifiques du syndrome : "Trisomie D". Il s'agit de l'existence d'anomalies nucléaires des neutrophiles et de la persistance d'hémoglobines foetales.

Nous verrons successivement comment notre observation n° 1 se place en fonction des données de la littérature dans l'une ou l'autre de ces recherches.

Ces deux examens n'ont pas pu être réalisés dans notre observation n° 2.

A/ Les Expansions Nucléoplasmiques des Neutrophiles

HUEHNS [37] en 1964 est le premier à signaler ces anomalies et à en publier la première étude en microscopie électronique. Il place la spécificité de ce symptôme au rang des dermatoglyphes en ce qui concerne la précision du diagnostic de Trisomie D et précise la facilité avec laquelle cette recherche peut être réalisée. Son étude porte sur six cas.

Il s'agit de "projections nucléaires" au nombre de une à six par cellule. Leur aspect est extrêmement variable mais de dimensions similaires ($0,25 \times 1,50 \mu$). Certaines sont sessiles, d'autres pédiculées. La réaction du Feulgen est positive à leur niveau comme au niveau de tout le nucléoplasme, ce qui indique bien leur nature chromatinienne.

Par ailleurs, la segmentation nucléaire de ces cellules est anormale, la formule d'Arneth est très fortement déviée vers la droite. Certains lobes ne sont pas clairement séparés.

POWARS [72] précise ces anomalies : La majorité des neutrophiles est normale, 2 % se présentent en forme de "bandes". Les noyaux paraissent agglutinés, certains pycnotiques. La segmentation est majorée (abondance de noyaux à sept et huit lobes). Certaines cellules paraissent polyploïdes. Les expansions nucléaires sont retrouvées dans 63 % des neutrophiles matures.

D. POWARS discute la spécificité de ce symptôme qu'elle différencie nettement des lobes accessoires, des nodules sessiles, des "drumstick". On retrouverait ces appendices chromatiniens dans : les leucoses traitées par les antifoliques, des cas de lupus érythémateux, chez des malades atteints d'anémie myéloblastique et enfin chez des malades qui ont subi pendant longtemps une thérapeutique anticonvulsivante par les Hydantoïnes à forte dose.

MORAINE [59] affirme que si la spécificité de cette anomalie peut être mise en doute, c'est l'abondance de ces expansions qui signe leur caractère pathologique.

Des formations identiques auraient été décrites chez des sujets normaux mais sans dépasser 10 % des cellules. D'après lui, si le "drumstick" représente la partie inactive du bras long d'un des deux chromosomes X, ces expansions peuvent correspondre à "du matériel hétérochromatique du chromosome 13 excédentaire : soit de la région paracentromérique du bras long, soit du bras court, ce dernier étant éliminé lors du phénomène de fusion centrique".

BLOOM et GERALD [12] en se basant sur deux cas cytogénétiquement différents, ont cherché à localiser les gènes porteurs de cette anomalie. En la retrouvant dans un cas de petit acrocentrique surnuméraire reconnu comme une Trisomie D partielle, ils émettent l'hypothèse que le locus en cause est proche du centromère.

Ce faisant, ils sont en accord avec YUNIS et HOOK [96]

Le cas de WEBB [93] s'oppose à cette suggestion mais suggère une inversion. Il s'agit par ailleurs d'un mosaïque.

Dans notre observation, les polynucléaires neutrophiles ne présentent aucune anomalie particulière, on ne retrouve pas d'expansion nucléaire.

Si ce signe biologique ne nous apporte aucune précision pour notre diagnostic, notre observation permet néanmoins de discuter l'hypothèse de WALZER qui situe le locus responsable sur le bras court du chromosome 13.

En effet, le petit acrocentrique surnuméraire présent chez notre proposante comporte les deux satellites. Leur présence en triple exemplaire n'est donc pas suffisante pour faire apparaître cette anomalie. Il est donc vraisemblable que le locus se situe sur les bras longs mais au-delà de la première bande obtenue par les techniques de dénaturation chromosomique.

B/ P e r s i s t a n c e d' H é m o g l o b i n e s F o e t a l e s

Au cours du développement de l'embryon humain, la synthèse de l'hémoglobine passe par plusieurs phases successives suivant le type de la chaîne de globine.

La première hémoglobine à apparaître possède 4 chaînes identiques du type ξ : c'est l'hémoglobine GOWER 1, qui est une hémoglobine embryonnaire précoce que l'on ne retrouve que dans les premières semaines de la vie.

Puis, toujours en période embryonnaire, la synthèse des chaînes globiniques α commence. La deuxième hémoglobine synthétisée est donc constituée de deux chaînes ξ et de deux chaînes α ($\alpha_2 \xi_2$) : c'est l'hémoglobine GOWER 2.

Ultérieurement, on retrouve chez le fœtus des chaînes γ qui permettent la synthèse de l'hémoglobine $\alpha_2 \gamma_2$ ou hémoglobine foetale (Hb F). Celle-ci est retrouvée jusqu'à la naissance, date à laquelle elle est progressivement remplacée par l'hémoglobine A ou Adulte de formule $\alpha_2 \beta_2$ par synthèse de chaînes β et en moindre abondance par l'hémoglobine A_2 ($\alpha_2 \delta_2$)

"Il y a un système génétique qui assure au cours de l'embryogenèse puis de la croissance une véritable régulation de la synthèse successive de ces différentes chaînes. On peut parler d'embryogenèse biochimique" RUFFIE [78]

Dans la Trisomie 13, le mécanisme est perturbé puisque le trouble reconnu par tous les auteurs consiste en : "un retard à la formation de la chaîne β et une persistance anormale de la synthèse des chaînes γ foetale et ξ embryonnaire" MORAINÉ 59

Pour PINKERTON [71] ce diagnostic est incertain dans les premières semaines de la vie.

BETHLENFALWAY [11] précise l'instabilité au froid de ces hémoglobines et confirme donc le caractère aléatoire de ces dosages lors des premières semaines de vie, du fait des quantités réduites soumises à l'analyse et d'une relative imprécision de la méthode.

Cependant, un nombre suffisant de cas a pu être exploré à un âge plus avancé et une certaine spécificité de ce syndrome hémoglobinique a pu être précisé : il consiste en :

Une diminution du taux d'hémoglobine Adulte.

Une présence anormale et en quantité très abondante d'hémoglobine F

Une persistance anormale, en qualité, d'Hb GOWER 2.

Une présence contingente d'hémoglobine Bart (84).

WILSON [95] - YUMIS [96] - PINKERTON [71]

Comme pour les anomalies nucléaires des neutrophiles, les auteurs ont cherché à retrouver le locus possible porteur de cette anomalie et secondairement, en fonction des données de la cytogénétique à relier les deux loci.

Pour POWARS [72], la persistance d'hémoglobine F peut se retrouver dans les thalassémies,

les hémoglobinopathies

la sphénocytose

des leucémies

des anémies carentielles

et dans les cas rarissimes d'hémoglobinoase familiale.

RUFFIE [78] affirme la persistance d'Hb F chez des noirs pendant toute la durée de la vie, sans aucune autre anomalie.

PINKERTON [71] affirme, par une étude familiale qu'il ne s'agit pas d'une hémoglobinopathie héréditaire.

Le syndrome hémoglobinique apparaît bien comme spécifique de la Trisomie D au-delà de l'âge de 4 mois.

La majorité des auteurs est à l'heure actuelle d'accord pour affirmer que la réduction de l'Hb A n'est pas une simple réduction proportionnelle et que la persistance d'hémoglobine F résulte d'une influence spécifique de l'un des chromosomes du groupe D sur le contrôle de la transition de la synthèse des chaînes de globine.

En ce qui concerne les Trisomies D partielles, cette persistance d'Hb F est retrouvée dans les D q+ CHEN [19] , les petits acrocentriques surnuméraires MAC INTYRE - YUNIS [96] , (cités par MALPUECH [55]) et dans le cas en Mosaïque de WEBB [93]

Dans notre observation, il existe quelques anomalies : anisocytose, microcytose, hypochromie, présence de quelques poikilocytes et cellules-cibles. Le volume globulaire moyen est de 67 microns-cubes. Le dosage de l'hémoglobine donne : 11,2 g/100 ml.

Les électrophorèses :

- 1) sur papier : pH : 9,2 retrouve l'Hb A.
- 2) sur acétate de cellulose : pH : 9,2 localise une fraction correspondant à 1,5 % du total d'Hb A₂
- 3) sur gel d'amidon : pH : 8,4 n'identifie aucune trace d'Hb Gower.

Nous avons représenté sur la même planche que les dermatoglyphes l'aspect obtenu après migration de l'hémoglobine sur acétate de cellulose.

La présence d'hémoglobine A₂ peut se voir jusqu'à un taux de 3 % chez des adultes normaux. Il n'y a donc pas chez notre proposante d'anomalie des structures hémoglobinique.

Tout comme en ce qui concerne les expansions nucléaires, cette observation nous permet de penser que le locus responsable du maintien de la synthèse de chaînes de globines foetale, ou embryonnaire se situerait sur les bras longs du chromosome D ne triple exemplaire, au-delà de la première bande obtenue par les techniques de dénaturation chromosomique.

TRISOMIE D COMPLETE -

TRISOMIES D PARTIELLES -

RYO- YPES	47 $\begin{matrix} \swarrow XX \\ \searrow XY \end{matrix}$ (D+)	(Dq-)	(Dq+)	(Dq-)+ ou Petit ACROCENTRIQUE SURNUMERAIRE -		
			$\downarrow$ Bq, Dq+	$\downarrow$ Bq, Dq+		
P.F.	LEJEUNE & coll.	LAURENT-1964 BERGER-1971	CHEN-1971 BEAUVAIS	OBS. N° 2	ZELVEGER-I ZELVEGER-II MACINTYRE- JACOBSON- YUNIS I- YUNIS II- KENT-MOORE- MALPUECH- OBS. N° 1	WEBB-MOSKOWITZ
EXTREMITÉ CEPHALIQUE.	ANGIOMES.			-		
	APLASIE CUTANÉE DU VERTEX.			-		
	MICROCEPHALIE.	+	+	+	+	+
	ANOMALIES AURICULAIRES.	-	+	+	+	+
	HYPERTELORISME.	+	+	+	+	+
	HYPOTROPHIE DES BOSSES FRONTALES.	///	+	+	+	+
	EPICANTHUS.	+	+	-	+	-
	MICRO. ou ANOPHTALMIE.	+	+	-	+	-
	COLOBOMES.	+	+	-	+	-
	CATARACTE.	+	+	-	+	-
	FISSURE PALATINE.	-	+	+	+	-
	BEC DE LIEVRE.		+	-	-	-
	FISSURE PALATINE + BEC DE LIEVRE.		+	-	-	-
TRONC.	FISTULE ou CHONDROME PRE-TRAGIEN.			+	+	+
	MICRORETROGNATHISME.		-	+		+
MEMBRES.	HERNIES.	-	+	+		-
	♂: CRYPTORCHYDIE.		+			
	POLYDACTYLIE.	///		-		-
	FLEXION DES DOIGTS.			+	-	-
	ONGLES en "TOILE CANAL".			-	-	-
	RETROFLEXION du POUCE.	///		-	-	-
	PIED en "PIOLET".			-	+	±
	PLI PALMAIRE TRANSVERSE.	+	+	+	+	+
VISCERES.	TRI RADIUS ELEVE.	+	+	+	+	-
	ARCHE PLANTAIRE.			?		-
	HOLOPROSENCEPHALIE.			-		+
	CARDIOPATHIE CONGENITALE.	++	+	+	++	-
	NEPHROPATHIE.	-	+	+	-	-
BIENES GENERAUX	♀: UTERUS BICORNE.			-		?
	IMPERFORATION ANALE.	+		-		-
	RETARD PSYCHO-MOTEUR.	++		?	++	+
	RETARD PONDERO-STATURAL.	+		+	+	+
	SURDITE (AREFLEXIE SONORE).			?	+	±
	CONVULSIONS.			-	++	-
BIOLOGIE	FAIBLE POIDS DE NAISSANCE.		-	+	++	+
	HYPOTONIE.	+	+	+	++	+
	EXPANSIONS NUCLEAIRES DES NEUTROPHILES.			?	+	-
	PERSISTANCE D'HEMOGLOBINE FOETALE.		+	?	+	+

CONCLUSION

=====

Au cours de ce travail, nous avons étudié deux observations de Trisomie D partielle et nous en avons précisé l'aspect cytogénétique par les techniques de "bandes".

Ces deux nouveaux cas nous ont paru intéressants à plus d'un titre :

- En raison tout d'abord de la rareté de ce syndrome puisque nous n'avons retrouvé que sept observations d'acrocentrique surnuméraire du groupe D et trois observations de D q+ dans la littérature.
- En raison ensuite de la discussion qu'elles ont entraînée sur le plan diagnostique.

En effet, dans chacune de nos observations, seule la confrontation entre les données de l'examen clinique et celles fournies par les techniques cytogénétiques actuelles nous a permis de rattacher les anomalies rencontrées à une Trisomie D partielle.

Au terme de ce travail, certaines questions restent posées concernant ces trisomies partielles.

Si l'apport de deux observations nouvelles étudiées sur les plans clinique, biologique et cytogénétique peut contribuer à une meilleure connaissance topologique des chromosomes du groupe D, le rôle de ces chromosomes dans la synthèse, par exemple de certaines hémoglobines anormales, reste encore obscur.

"Seules d'autres observations associant techniques de "bandes" et une exploration biologique complète pourront permettre de préciser les fonctions géniques de ce groupe chromosomique.

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 22 mai 1974
Président de l'Université Paul Sabatier
L. LARENG

LE PRESIDENT DU JURY

T. Bessière

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - APPLE D. et coll. Ocular pathology of Patau's syndrom with an unbalanced D/D translocation. Amer. J. Ophtal. 70. 3 : 383 - 391 (1970)
- 2 - ARAKAKI D. - WAXMAN S. Trisomy D in a cyclops. J. Pediatrics. 74. : 620 - 622 (1969)
- 3 - BALGAN et coll. Un nouveau cas de dysplasie oculo-auriculo vertébrale. Considérations sur les syndromes du 1er Arc Branchial. Soc. franç. Ophtal. : 157 (1968).
- 4 - BEAUVAIS P. A propos d'une translocation d'une partie des bras longs d'un chromosome 5 sur les bras longs d'un chromosome du groupe D (Bq- Dq+). Arch. franç. Pédiat. 26 : 695 - 704 (1969).
- 5 BELAISCH G. Trisomie par translocation transmise t (13q 14q). Estimation de risques de récurrence. Arch. franç. Pédiat. 28 : 865 - 874 (1971)
- 6 - BERGER R. Trisomie 13. Presse Méd. 79. 44 : 1969 - 1972 (1971)
- 7 - BERGER R. Monosomies D partielles. Nouv. Presse Méd. 1. 16 : 1089 - 1090 (1972)
- 8 - BERGER R. Une nouvelle technique d'étude du caryotype. C.R. Acad. Sci. Paris. 273 : 2620 - 2622 (1971)
- 9 - BERGER R. Trisomies C. Nouv. Presse Méd. 1. 14 (1972)
- 10 - BERGER R. Trisomie 18. 1. 11 (1972)

- 11 - BETHLENFALWAY et coll. Translocation Trisomy D syndrom
46 X X D - t (Dq Dq) + Report of a case with a
note on the cold instability of hémoglobine.
Gower 2. Pediatrics. 50 : 928 - 930 (1972).
- 12 - BLOOM G. - GERALD P. Localization of genes an chromosome
13. Analysis of two Kindreds. Amer. J. Human Genet.
20 : 495 - 511 (1968)
- 13 - BLUM N. et coll. Deux cas de Trisomie 13 avec persistance
d'hémoglobine embryonnaire. Gower 2. Ann. Genet.
10 : 138 - 140 (1967).
- 14 - BOUE J. Les anomalies chromosomiques de l'oeuf humain et
leurs conséquences. Gaz. méd. France. 80.
10 : 1697 - 1706 (1973).
- 15 - BOUSQUET M. Le code génétique. C. M. 91. 11 : 2197 - 2200
(1969).
- 16 - BUCHER W. et coll. Partial trisomy of chromosome 15. Lancet:
1250 (1973).
- 17 - CARPENTIER S. et coll. Effet du milieu ionique sur la déna-
turation thermique ménagée des chromosomes humains.
Ann. Genet. 15. 3 : 203 - 205 (1972)
- 18 - CASTEL Y. et coll. La Trisomie 13. Ouest Méd. 21.
4 : 261 - 272 (1968).
- 19 - CHEN et coll. Trisomy D1 syndrom with Dq Dq. Tandem. Trans-
location. Amer. J. Dis. child 122. : 535 - 537
(1971).
- 20 - COFFIN Wilson. Ring chromosome D (13). Amer. J. Dis. child.
119 : 370 - 373 (1970).
- 21 - COHEN J. Aspects cliniques des avortements génétiques humains.
Rev. Prat 20. 26 : 4133 - 4141 (1970)

- 22 - COHEN J. et coll. The "D" syndrom. Amer. J. Dis. child.
111. : 236 - 247 (1966).
- 23 - DUTRILLAUX B. et coll. Comparizon of banding patterns of
human chromosomes obtained with heating, fluorescence,
and proteolytic digestion. Cytogenetics. 11. :
113 - 116 (1972).
- 24 - DUTRILLAUX B. LEJEUNE J. Etude de la descendance des indi-
vidus porteurs d'une translocation t (Dq Dq).
Ann. Genet. 13. 1 : 11 - 18 (1970).
- 25 - EMBERGER J. et coll. Trisomie 13 en mosaïque avec isochromo-
some (46, XX/46 X X 13⁻, 13 q1). Ann. Genet. 15.
2 : 111 - 114 (1972).
- 26 - FINAZ C. et coll. Le caryotype humain après traitement
par l'alphachymotrypsine. Ann. Genet. 14.
4 : 309 - 311 (1971).
- 27 - FONTAINE M. Manifestations oculaires de la prématurité.
Arch. Ophtal. 31. 4 : 383 - 388 (1971)
- 28 - FRANSOIS J. et coll. Les aberrations chromosomiques en
Ophtalmologie. Rapport présenté à la Soc. franç.
Ophtal. : 179 - 258 (1972).
- 29 - GAUDIER B. et coll. Une nouvelle observation de Trisomie 13.
Pediatrics. 23. 2 : 215 - 226 (1968).
- 30 - GILENKRANTZ S. et coll. Chromosome 13 q+ par translocation
probable d'un Y surnuméraire. Ann. Genet. 16.
3 : 167 - 172 (1973).

- 31 - GIRAUD F. et coll. Mosaïque chromosomique complexe.
Trisomie D/Trisomie partielle pour un grand télomérique. *Pédiatrics*. 22. 6 : 711 - 718 (1967).
- 32 - GRANDALL. Trisomie partielle 15 identifiée par "Trypsin Giemsa Banding". *Amer. J. ment. deficiency*. : 571 - 578 (1973).
- 33 - GROUCHY J. (DE). Techniques nouvelles d'étude du caryotype humain. *C. M.* : 6675 - 6690 ; 6893 - 6908 (1973).
- 34 - GUSTAVSON M. et coll. Immunoglobulins du 13.15 . Trisomy syndrom due to a translocation. *Acta. Pediat. scand.* 57 : 436 - 440 (1968).
- 35 - HALICIOGLU. CB. Giemsa banding in the D 1 trisomy syndrom. *Human Genet.* 18 : 285 - 296 (1972).
- 36 - HALL B. et coll. Enzyme activity in D trisomies. *Lancet*. : 934 (1971)
- 37 - HUEHNS E. et coll. Nucléar abnormalities of the neutrophils in D 1 trisomy syndrom. *Lancet*. : 689 - 590 (1964).
- 38 - HOENN. A chromosome 13 q+ in a patient with characteristics of the trisomy 13 syndrom. *Human Genet.* 13 : 34 - 42 (1971).
- 39 - HSU Anomalies chromosomiques avec D - D+. *J. Amer. méd. Ass.* 211 6. (1970).
- 40 - HSU L. et coll. Chromosome abnormality in off-spring of L. S. D user. *J. Amer. med. Ass.* 211. 6 : 987 - 990. (1970)

- 41 - ISHMAEL J. et LAURENCE K. A probable case of incomplete trisomy of a chromosome of the 13.15 group. J. med. Genet. 2 : 136 - 141 (1965).
- 42 - JACOBSON et coll. Translocation in the 13.15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family. Lancet. 2 : 584 (1963).
- 43 - JONGLOBET P. Trisomie D avec translocation D/D. Arch. franç. Pediat. (Soc. belge Pediat.) 1 : (1965).
- 44 - KAHN N. Oeil et trisomie 13. Thèse Nancy. (1972).
- 45 - KOULISHER L. et coll. Trisomy 22 possible chez un enfant polymalformé. Arch. franç. Pediat. 7 (1966).
- 46 - KRMPOTIC G. et coll. Genetic counseling. Secondary non-disjonction in partial trisomy 13. Obstet. Gynec. 37 : 381 - 390 (1971).
- 47 - KRUGER et coll. Partielle Trisomie D 1 Eine selteren Chromosomenanomalie. Human Genet. 6 : 180 - 188 (1968).
- 48 - LABRUNE M. Signes radiologiques au cours des aberrations chromosomiques. Sem. Hop. Paris. 42. 3 : 106 - 112 (1966).
- 49 - LAFOURCADE J. Les trisomies autosomiques. Gaz. med. France. 75. 5 : 931 - 947.
- 50 - LAURENT C. et coll. Délétion partielle du bras long d'un chromosome du groupe D (13.15) iDq-. Ann. Genet. 10. 1 : 25 - 31 (1967).

- 51 - LAURENT C. NOEL B. et coll. Essai de classification des délétions du bras long d'un chromosome du groupe D. Ann. Genet. 14. 1 : 33 - 40 (1971).
- 52 - LEJEUNE J. et coll. Trisomie partielle par translocation 18 (13.15) probable. Arch. franç. Pediat. (1966).
- 53 - MAGENIS R. et coll. Trisomy 13 (D 1) syndrom : studies on parental age, sex-ratio and survival. J. Pediatrics. 73. 2 : 222 - 228 (1968).
- 54 - MAGENIS R. - OVERTON et coll. Partial Trisomy 15. Lancet. : 1365 (1972).
- 55 - MALPUECH G. et coll. Trisomie libre concernant un petit acrocentrique chez un sujet féminin non mongolien Trisomie 22 ou Trisomie D partielle ? Pediatrics. 25. 8 : 901 - 910 (1970).
- 56 - MARDEN Trisomy D 1 in a ten years old girl. Normal neutrophils and foetal hémoglobin. Amer. J. Dis. child. 117. : 662 (1967).
- 57 - MEMUT et coll. Discussion entre Trisomie 22 et Trisomie autosomique partielle à propos d'une observation. J. Agrégés Pediatrics. 3. 3 : 131 - 141 (1970).
- 58 - MILLER et coll. A specific congenital brain defect in 13.15 Trisomy (arhinencéphalie). New England J. Med. 3 : 120 - 124 (1963).
- 59 - MORAIN C. et coll. Trisomie 13. Ann. Pediat. 19. 2 : 121 - 137. (1972).

- 60 - MORIC - PETROVIC S. et coll. Une aberration de chromosome en anneau. Ann. Genet. 13. 4 : 263 - 267 (1970).
- 61 - NEIMANN M. et coll. La trisomie 13.15. Arch. franç. Pediat. 21. 6 : 661 - 686 (1964).
- 62 - NEU Three generations and six family members with a t (13q 15q) chromosome. J. Med. Genet. 10 : 94 - 96. (1973).
- 63 - NEVIN M.C et coll. Two cases of Trisomy D associated with adrenal tumors. J. Med. Genet. 9 : 119 - 122 (1972).
- 64 - NIEBUHR E. Reexamination of a family with a t (13q 14q) and a ring D (13) child. Ann. Genet. 16. 3 : 199 - 202. (1973).
- 65 - NIEBUHR E. OTTOSEN J. Ring chromosome D (13) associated with multiple congenital malformation. Ann. Genet. 16. 3 : 157 - 166 (1973).
- 66 - PARKER CH. et coll. Partial Trisomy of chromosome 15. Lancet. 1073 (1972).
- 67 - PARRINGTON J. et coll. PATAU's syndrom with D 1 duplication deficiency derived from a maternal D group pericentric inversion. Ann. Human Genet. 35. 35 : 35 - 45 (1971).
- 68 - PARSLOW Giemsa banding in the t (13q 13q) carrier mother of a translocation trisomy 13 abortus. Human Genet. 18 : 183 - 184 (1973)

- 69 - PATAU K. SMITH D. THERMAN E. IMHORH S. WAGNER H.
Multiple congenital anomaly caused by an extra
autosome. Lancet. : 790 - 793 (1960).
- 70 - PHILIPPE N. et coll. Un cas de cyclopie avec Trisomie D.
Pediatrics. 27. 7 : 757 - 767 (1972).
- 71 - PINKERTON P. et coll. Persistence of hemoglobin F in D/D
translocation with trisomy 13.15 (D 1). J. Amer.
Med. Ass. 200. 7 (1967).
- 72 - POWARS D. et coll. Foetal hemoglobin and neutrophil anomaly
in the D1 trisomy syndrom. Lancet. Vol. I : 1363 -
1364 (1964).
- 73 - RECTEM et coll. A propos d'un cas de Trisomie 13. Pediatrics
22. : 982 - 983 (1967).
- 74 - RETHORE M.O et coll. Diagnostic clinique du phénotype corres-
pondant à un chromosome D en anneau. Presse Med.
78. 21 : 955 - 958 (1970).
- 75 - ROBERT J.M Les lois de l'hérédité Mendelienne. Gaz. Med.
France. 75. 5 : 913 - 926.
- 76 - ROUX CH. Etude morphologique des embryons humains atteints
d'aberrations chromosomiques. Presse Med. 14 : 647 -
652 (1970).
- 77 - ROSTAND B. Les dermatoglyphes. Gaz. Med. France. 75. 5
995 - 1016.
- 78 - RUFFIE J. VERGNES H. Hemoglobines et anomalies de la synthèse
hémoglobinique. R. M. Toulouse. 26. S VII : 639 - 706
(1971).

- 79 - SABATINI et coll. Un signe d'orientation dans le diagnostic de Trisomie 13. L'aplasie cutanée du vertex. Ann. Pediat. 26 : 436 - 440 (1966).
- 80 - SALAMANCA F. et coll. Ring D 1 chromosome with remarkable morphological variations in a boy with mental retardation. Ann. Genet. 15. 5 : 183 - 186 (1972).
- 81 - SARAUX H. et coll. La trisomie 13 et son expression ophtalmologique. Arch. Ophtal. 24. 7 : 581 - 602 (1964).
- 82 - SEABRIGHT N. A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet. : 971 - 972 (1971).
- 83 - SENECAI J. et coll. A propos de la Trisomie 13. Ann. Pediat. 45. 11 : 739 - 747 (1968).
- 84 - SERVILLO F. et coll. Les aberrations chromosomiques des autosomes. Bordeaux med. 5 : 1373 - 1416 (1971).
- 85 - SHORT et coll. A case of partial trisomy 14. 47 XY (14 q-) + and translocation t (9 p+ 14 q-) in mother and brother. J. Med. Genet. 9 : 367 - 373 (1968).
- 86 - STOLL CL. Les trisomies autosomiques. France med. 7 : 15 - 26 (1971).
- 87 - STOLL C. WILLARD et coll. Les phénotypes de la Trisomie 13. Pediatrics. 28. 3 : 265 - 270 (1973).
- 88 - TAYLOR et coll. Chromosomal variability in the D 1 trisomy syndrom. Three cases and review of the literature. Amer. J. Dis. child. 120. : 374 - 381 (1970).

- 89 - TAYSI et coll. Duplication deficiency product of an pericentric inversion in man . A cause of D 1 trisomy syndrom. J. Paediat. : 263 - 268 (1973).
- 90 - TURPIN - J. LEJEUNE. Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathologiques). Gauthier. Villars. Paris. (1965).
- 91 - VALDIGUIE P. Biosynthèse de l'hémoglobine - Aspects chimiques et génétiques. R. M. Toulouse. S VII. : 581 - 607 (1971).
- 92 - WALBAUM R. Trisomie 13. C. M. : 5111 - 5115 (1968).
- 93 - WEBB G. et coll. A partial trisomy/Normal mosaïque female. J. Med. Genet. 8. : 522 - 527 (1971).
- 94 - WILLARD D. SACREZ R. et coll. Trisomie D et pseudotrisomie D. Rev. Pediat. 3. 4 : 247 - 252 (1967).
- 95 - WILSON M.G. et coll. Hemoglobin variations in D - Trisomy syndrom. New Engl. J. Med. 18 : 953 - 958 (1967).
- 96 - YUNIS et HOOK. Dioxyribonucléic Acid Replication and mapping of the D 1 chromosome. Amer. J. Dis. child. 3. : 83 - 89 (1966).
- 97 - YUNIS J. et coll. Dioxyribonucléic acid replication pattern of trisomy D 1. Lancet. : 935 - 937 (1964).
- 98 - ZELLWEGER H. et coll. Two cases of multiple malformation with an autosomal chromosomal aberration - Partial trisomy D ? Helv. paediat. Acta. 17 (1962).

